

**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS,  
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

ZOCOR® 10 mg Filmtabletten  
ZOCOR® 20 mg Filmtabletten  
ZOCOR® FORTE 40 mg Filmtabletten

Wirkstoff: Simvastatin

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

ZOCOR 10 mg Filmtabletten: Jede Tablette enthält 10 mg Simvastatin.  
ZOCOR 20 mg Filmtabletten: Jede Tablette enthält 20 mg Simvastatin.  
ZOCOR FORTE 40 mg Filmtabletten: Jede Tablette enthält 40 mg Simvastatin.

### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede ZOCOR 10 mg Tablette enthält 70,70 mg Lactosemonohydrat.  
Jede ZOCOR 20 mg Tablette enthält 141,50 mg Lactosemonohydrat.  
Jede ZOCOR FORTE 40 mg Tablette enthält 283,0 mg Lactosemonohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

### ZOCOR 10 mg Filmtabletten

Pfirsichfarbene, ovale Filmtablette mit der Aufschrift „MSD 735“ auf einer Seite und glatt auf der anderen Seite.

### ZOCOR 20 mg Filmtabletten

Bräunliche, ovale Filmtablette mit der Aufschrift „MSD 740“ auf einer Seite und glatt auf der anderen Seite.

### ZOCOR FORTE 40 mg Filmtabletten

Ziegelrote, ovale Filmtablette mit der Aufschrift „MSD 749“ auf einer Seite und glatt auf der anderen Seite.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

#### Hypercholesterinämie

Zur Behandlung der primären oder gemischten Hyperlipidämie begleitend zu Diät, wenn Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen (z. B. körperliches Training und Gewichtsabnahme) allein nicht ausreichen.

Zur Behandlung der homozygoten familiären Hypercholesterinämie (HoFH). ZOCOR wird begleitend zu Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL [low density lipoprotein]-Apherese) angewandt oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind.

#### Kardiovaskuläre Prävention

Zur Senkung kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität bei Patienten mit manifester atherosklerotischer Herzerkrankung oder Diabetes mellitus, deren Cholesterinwerte normal oder

erhöht sind. Begleitend zur Korrektur anderer Risikofaktoren und kardioprotektiver Therapie (siehe Abschnitt 5.1).

## **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

### Dosierung

Der Dosierungsbereich ist 5 mg – 80 mg Simvastatin pro Tag, oral als Einzeldosis am Abend. Dosisanpassungen - falls erforderlich - sollten in Abständen von mindestens 4 Wochen durchgeführt werden, bis zu einem Maximum von 80 mg Simvastatin einmal täglich als Einzeldosis am Abend. Die 80-mg-Dosis wird nur für Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie und mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen empfohlen, die ihr Behandlungsziel mit einer niedrigeren Dosis nicht erreicht haben, und wenn zu erwarten ist, dass der Nutzen der Behandlung die potenziellen Risiken überwiegt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

### *Hypercholesterinämie*

Der Patient sollte eine geeignete lipidsenkende Diät einhalten, die er auch während der Therapie mit ZOCOR fortsetzen sollte. Die übliche Anfangsdosis beträgt 10 mg bis 20 mg Simvastatin einmal täglich als Einzeldosis am Abend. Patienten, deren LDL-Cholesterin stark gesenkt werden soll (mehr als 45 %), können mit einer Dosis von 20 mg bis 40 mg Simvastatin einmal täglich als Einzeldosis am Abend beginnen. Dosisanpassungen - falls erforderlich - sollten wie oben beschrieben durchgeführt werden.

### *Homozygote familiäre Hypercholesterinämie*

Basierend auf den Ergebnissen einer kontrollierten klinischen Studie beträgt die empfohlene Anfangsdosis von ZOCOR 40 mg Simvastatin einmal täglich am Abend eingenommen. ZOCOR sollte bei diesen Patienten begleitend zu anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) angewendet werden oder auch unabhängig davon, wenn solche Maßnahmen nicht zur Verfügung stehen.

Bei Patienten, die gleichzeitig Lomitapid und ZOCOR einnehmen, darf eine Dosis von 40 mg Simvastatin pro Tag nicht überschritten werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.5).

### *Kardiovaskuläre Prävention*

Die übliche Dosis von ZOCOR für Patienten mit hohem Risiko für eine koronare Herzerkrankung (KHK, mit oder ohne Hyperlipidämie) beträgt 20 mg bis 40 mg Simvastatin pro Tag als Einzeldosis am Abend. Die medikamentöse Therapie kann gleichzeitig mit Diät und körperlichem Training begonnen werden. Dosisanpassungen - falls erforderlich - sollten wie oben beschrieben durchgeführt werden.

### *Gemeinsame Gabe mit anderen Arzneimitteln*

ZOCOR ist allein oder zusammen mit Anionenaustauschern wirksam. Die Einnahme von ZOCOR sollte mindestens 2 Stunden vor oder mindestens 4 Stunden nach der Einnahme eines Anionenaustauschers erfolgen.

Bei Patienten, die ZOCOR gleichzeitig mit Fibraten mit Ausnahme von Gemfibrozil (siehe Abschnitt 4.3) oder Fenofibrat einnehmen, sollte eine Dosis von 10 mg Simvastatin pro Tag nicht überschritten werden. Bei Patienten, die Amiodaron, Amlodipin, Verapamil, Diltiazem oder Arzneimittel, die Elbasvir oder Grazoprevir enthalten gleichzeitig mit ZOCOR einnehmen, sollte eine Dosis von 20 mg Simvastatin pro Tag nicht überschritten werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Für Patienten mit mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion ist in der Regel keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) sollten Dosen über 10 mg pro Tag sorgfältig erwogen und, falls erforderlich, mit Vorsicht verordnet werden.

### *Ältere Patienten*

Für ältere Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die übliche empfohlene Dosis bei Kindern und Jugendlichen (Jungen; Tanner-Stadium II und darüber, Mädchen: mindestens 1 Jahr nach der Menarche, im Alter zwischen 10 und 17 Jahren) mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie beträgt zu Beginn der Behandlung 10 mg pro Tag als Einzeldosis am Abend. Kinder und Jugendliche sollten vor Beginn der Therapie mit Simvastatin eine cholesterinsenkende Diät einhalten, die auch während der Therapie mit Simvastatin fortgesetzt werden sollte.

Der empfohlene Dosierungsbereich liegt bei 10 – 40 mg Simvastatin pro Tag; die empfohlene Höchstdosis beträgt 40 mg pro Tag. Die jeweilige Dosis ist individuell gemäß den Empfehlungen zur Behandlung von Kindern dem jeweiligen empfohlenen Therapieziel anzupassen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Dosisanpassungen sollten in Abständen von mindestens 4 Wochen durchgeführt werden.

Die Erfahrung mit ZOCOR bei Kindern im vorpubertären Alter ist begrenzt.

#### Art der Anwendung

ZOCOR wird oral eingenommen. ZOCOR kann als Einzeldosis am Abend eingenommen werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Aktive Lebererkrankung oder unklare andauernde Erhöhung der Serum-Transaminasen.
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).
- Gleichzeitige Anwendung von potenten CYP3A4-Inhibitoren (Substanzen, welche die AUC mindestens um ca. das 5-Fache erhöhen) (z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, HIV-Protease-Inhibitoren [z. B. Nelfinavir], Boceprevir, Telaprevir, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, Nefazodon und Arzneimittel, die Cobicistat enthalten) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).
- Gleichzeitige Anwendung von Gemfibrozil, Ciclosporin oder Danazol (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).
- Gleichzeitige Anwendung von Lomitapid und ZOCOR in Dosen von mehr als 40 mg bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5).

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Myopathie/Rhabdomyolyse

Wie andere HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren ruft Simvastatin gelegentlich eine Myopathie hervor, die sich in Muskelschmerzen, -empfindlichkeit oder -schwäche verbunden mit Erhöhungen der Kreatinkinase (CK) (> das Zehnfache des oberen Normwertes) äußert. Bisweilen manifestiert sich die Myopathie als Rhabdomyolyse mit akutem oder ohne akutes Nierenversagen aufgrund von Myoglobinurie, sehr selten mit tödlichem Ausgang. Das Risiko einer Myopathie ist bei hoher HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoraktivität im Plasma erhöht (d. h. erhöhte Simvastatin- und Simvastatinsäure-Plasmaspiegel), die zum Teil auf mögliche Wechselwirkungen mit Arzneimitteln zurückzuführen ist, die den Metabolismus von Simvastatin und/oder Stoffwechselwege über Transporterproteine beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.5).

Das Risiko für eine Myopathie/Rhabdomyolyse ist wie für andere HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren dosisabhängig. In einer Datenbank für klinische Studien wurden 41.413 Patienten erfasst, die mit Simvastatin behandelt wurden, darunter 24.747 (ca. 60 %) in Studien mit einer medianen Beobachtungsdauer von mindestens 4 Jahren. Die Myopathiehäufigkeit lag annähernd bei 0,03 % unter 20 mg, bei 0,08 % unter 40 mg und bei 0,61 % unter 80 mg Simvastatin pro Tag. In diesen Studien wurden die Patienten sorgfältig überwacht und einige interagierende Arzneimittel wurden ausgeschlossen.

In einer klinischen Studie erhielten Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte 80 mg Simvastatin pro Tag (mittlere Beobachtungsdauer 6,7 Jahre). Die Myopathiehäufigkeit lag bei ca. 1,0 % im Vergleich zu 0,02 % bei Patienten unter 20 mg pro Tag. Etwa die Hälfte dieser Myopathiefälle ereignete sich im ersten Jahr der Behandlung. Die Myopathiehäufigkeit in den folgenden Jahren lag jeweils bei ca. 0,1 % (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Das Myopathierisiko ist für Patienten unter 80 mg Simvastatin Tagesdosierung im Vergleich zu anderen Statin-basierten Therapien mit ähnlicher LDL-senkender Wirksamkeit größer. Demzufolge sollte die 80-mg-Simvastatin-Tagesdosierung nur Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie und mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen gegeben werden, die ihr Behandlungsziel mit niedrigeren Dosierungen nicht erreicht haben, und wenn der zu erwartende Nutzen die potenziellen Risiken übersteigt. Patienten, die 80 mg Simvastatin als Tagesdosis einnehmen und zusätzlich ein anderes, damit wechselwirkendes Arzneimittel benötigen, sollten auf eine niedrigere Simvastatin-Dosis oder auf eine alternative Statintherapie eingestellt werden, welche ein geringeres Potenzial für Arzneimittelwechselwirkungen hat (siehe nachfolgend unter *Maßnahmen zur Verringerung des Myopathierisikos aufgrund von Arzneimittelwechselwirkungen* sowie die Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.5).

Im Rahmen einer klinischen Studie (mediane Nachbeobachtung 3,9 Jahre), bei der Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko mit Simvastatin 40 mg/Tag behandelt wurden, lag die Inzidenz für Myopathien bei nicht-chinesischen Patienten (n = 7.367) bei ca. 0,05 % im Vergleich zu 0,24 % bei chinesischen Patienten (n = 5.468). Obwohl im Rahmen dieser klinischen Studie ausschließlich chinesische Patienten als einzige asiatische Population untersucht und ausgewertet wurden, sollte Simvastatin generell nur mit Vorsicht bei asiatischen Patienten und in der niedrigsten erforderlichen Dosis verordnet werden.

#### Reduzierte Funktion von Transporterproteinen

Die verminderte Funktion des hepatischen OATP-Transportproteins kann die systemische Exposition von Simvastatinsäure sowie das Risiko für Myopathie und Rhabdomyolyse erhöhen. Die verminderte Funktion kann als Ergebnis einer Hemmung durch interagierende Arzneimittel (z. B. Ciclosporin) entstehen oder bei Patienten auftreten, die Träger des SLCO1B1-c.521T>C-Genotyps sind.

Patienten, die das Allel c.521T>C des SLCO1B1-Gens tragen, das ein weniger aktives OATP1B1-Protein kodiert, haben eine erhöhte systemische Exposition von Simvastatinsäure sowie ein erhöhtes Myopathierisiko. Das Risiko einer durch hochdosiertes Simvastatin (80 mg) bedingten Myopathie liegt ohne Gentest im Allgemeinen bei 1 %. Basierend auf den Ergebnissen der SEARCH-Studie haben mit 80 mg behandelte Träger des homozygoten C-Allels (auch CC genannt) ein 15 %iges Risiko für eine Myopathie innerhalb eines Jahres, während das Risiko bei Trägern des heterozygoten C-Allels (CT) bei 1,5 % liegt. Patienten mit dem häufigsten Genotyp (TT) haben diesbezüglich ein Risiko von 0,3 % (siehe Abschnitt 5.2). Sofern verfügbar, sollten eine Genotypisierung bezüglich des Vorliegens des C-Allels als Teil der Nutzen-Risiko-Bewertung bei einzelnen Patienten vor einer Verordnung von Simvastatin 80 mg in Betracht gezogen sowie hohe Dosen bei identifizierten Trägern des CC- Genotyps vermieden werden. Die Abwesenheit dieses Gens bei der Genotypisierung schließt allerdings nicht aus, dass eine Myopathie auftreten kann.

#### Messungen der Kreatinkinase (CK)

Die Kreatinkinase (CK) sollte nicht nach körperlicher Anstrengung oder bei Vorliegen anderer plausibler Ursachen für eine CK-Erhöhung gemessen werden, da dies eine Interpretation der Werte erschwert. Wenn die Ausgangswerte der CK signifikant erhöht sind (> das Fünffache des oberen Normwertes), sollte die Messung nach 5 – 7 Tagen wiederholt werden, um die Ergebnisse zu bestätigen.

### *Vor Beginn der Therapie*

Alle Patienten, die auf Simvastatin eingestellt werden oder deren Simvastatin-Dosis erhöht wird, sollten über das Risiko einer Myopathie aufgeklärt und aufgefordert werden, unklare Muskelschmerzen, -empfindlichkeit oder -schwäche umgehend mitzuteilen.

Bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Rhabdomyolyse ist Vorsicht angebracht. Um einen Ausgangswert als Referenz festzustellen, sollten in folgenden Situationen vor Behandlungsbeginn Bestimmungen der CK durchgeführt werden:

- ältere Patienten ( $\geq 65$  Jahre alt)
- weibliche Patienten
- Nierenfunktionsstörung
- unbehandelte Hypothyreose
- hereditäre Muskelerkrankungen in der eigenen oder in der Familienanamnese
- muskuläre Symptomatik unter Behandlung mit Statinen oder Fibraten in der Anamnese
- Alkoholmissbrauch.

In solchen Fällen wird eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung der Behandlung empfohlen. Die betroffenen Patienten sollten engmaschig überwacht werden. Bei Patienten, bei denen bereits eine Myopathie unter Behandlung mit Fibraten oder Statinen aufgetreten ist, sollte die Behandlung mit einer anderen Substanz dieser Klasse nur mit Vorsicht begonnen werden. Wenn die CK-Werte signifikant höher als der Ausgangswert sind ( $>$  das Fünffache des oberen Normwertes), sollte nicht mit der Therapie begonnen werden.

### *Im Behandlungsverlauf*

Wenn während der Behandlung mit einem Statin Muskelschmerzen, -schwäche oder Krämpfe auftreten, sollten die CK-Werte bestimmt werden. Wenn die CK-Werte ohne körperliche Anstrengung signifikant erhöht sind ( $>$  das Fünffache des oberen Normwertes), ist die Therapie abzusetzen. Sollte die muskuläre Symptomatik schwerwiegend sein und Beeinträchtigungen verursachen, sollte ein Absetzen der Behandlung in Erwägung gezogen werden, auch wenn die CK-Werte weniger als auf das Fünffache des oberen Normwertes erhöht sind. Bei Verdachtsdiagnose einer Myopathie anderer Ursache sollte die Therapie abgesetzt werden.

In sehr seltenen Fällen wurde während oder nach der Behandlung mit einigen Statinen über eine immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (immune-mediated necrotizing myopathy; IMNM) berichtet. Die klinischen Charakteristika einer IMNM sind persistierende proximale Muskelschwäche und erhöhte Serum-Kreatinkinase-Werte, die trotz Absetzen der Behandlung mit Statinen fortbestehen (siehe Abschnitt 4.8).

Wenn die Symptome verschwinden und die CK-Werte auf den Ausgangswert zurückgehen, kann die erneute Behandlung mit diesem Statin oder mit einem alternativen Statin in der jeweils niedrigsten Dosis und bei engmaschiger Überwachung in Erwägung gezogen werden.

Eine erhöhte Myopathierate wurde bei Patienten beobachtet, die auf die 80-mg-Dosis eingestellt wurden (siehe Abschnitt 5.1). Es wird empfohlen, die CK-Werte regelmäßig zu überwachen, was bei der Identifizierung von Myopathien ohne klinische Symptome von Nutzen sein könnte. Eine derartige Überwachung kann jedoch eine Myopathie nicht mit Gewissheit verhindern.

Die Therapie mit Simvastatin sollte einige Tage vor geplanten chirurgischen Eingriffen sowie bei Eintritt eines akuten ernsten Krankheitsbildes bzw. Notwendigkeit von chirurgischen Maßnahmen vorübergehend unterbrochen werden.

### *Maßnahmen zur Verringerung des Myopathierisikos aufgrund von Arzneimittelwechselwirkungen (siehe auch Abschnitt 4.5)*

Das Risiko einer Myopathie und Rhabdomyolyse ist signifikant erhöht bei gleichzeitiger Anwendung von Simvastatin mit potenten Inhibitoren von CYP3A4 (wie z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, HIV-Protease-Inhibitoren

[z. B. Nelfinavir], Boceprevir, Telaprevir, Nefazodon und Arzneimitteln, die Cobicistat enthalten) sowie mit Gemfibrozil, Ciclosporin und Danazol. Die gleichzeitige Anwendung von ZOCOR mit Arzneimitteln mit diesen Wirkstoffen ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Das Risiko einer Myopathie und Rhabdomyolyse ist ebenfalls erhöht bei gleichzeitiger Anwendung von Amiodaron, Amlodipin, Verapamil oder Diltiazem mit bestimmten Simvastatin-Dosen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5). Das Risiko einer Myopathie, einschließlich einer Rhabdomyolyse, kann durch die gleichzeitige Anwendung von Fusidinsäure und Statinen erhöht werden. Bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH) kann dieses Risiko durch die gemeinsame Anwendung von Simvastatin mit Lomitapid erhöht sein (siehe Abschnitt 4.5).

Folglich ist hinsichtlich der CYP3A4-Inhibitoren eine gleichzeitige Anwendung von Simvastatin mit Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, HIV-Protease-Inhibitoren (z. B. Nelfinavir), Boceprevir, Telaprevir, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, Nefazodon und Arzneimitteln, die Cobicistat enthalten, kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5). Falls eine Behandlung mit potenten CYP3A4-Inhibitoren (Substanzen, welche die AUC mindestens um ca. das 5-Fache erhöhen) unabdingbar ist, muss die Therapie mit Simvastatin während der Behandlungsdauer unterbrochen werden (und die Anwendung eines alternativen Statins in Erwägung gezogen werden). Außerdem ist Vorsicht angebracht, wenn Simvastatin mit bestimmten anderen weniger potenten CYP3A4-Inhibitoren kombiniert wird: Fluconazol, Verapamil und Diltiazem (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5). Genuss von Grapefruitsaft sollte während der Behandlung mit Simvastatin vermieden werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Simvastatin mit Gemfibrozil ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Aufgrund eines erhöhten Risikos einer Myopathie und Rhabdomyolyse sollte eine Dosis von 10 mg Simvastatin pro Tag bei gleichzeitiger Behandlung mit anderen Fibraten mit Ausnahme von Fenofibrat nicht überschritten werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5). Bei der Verordnung von Fenofibrat mit Simvastatin ist Vorsicht angebracht, da jedes dieser Arzneimittel bei Monotherapie eine Myopathie verursachen kann.

Simvastatin darf nicht zusammen mit systemischen Darreichungsformen von Fusidinsäure gegeben werden, auch nicht innerhalb von 7 Tagen nach Absetzen der Therapie mit Fusidinsäure. Sofern die systemische Gabe von Fusidinsäure bei Patienten als essenziell erachtet wird, ist die Statintherapie während der gesamten Behandlungsdauer mit Fusidinsäure abzusetzen. Bei Patienten, die Fusidinsäure und Statine in Kombination erhielten, wurde über das Auftreten einer Rhabdomyolyse berichtet (darunter einige Fälle mit Todesfolge) (siehe Abschnitt 4.5). Die Patienten sollten darüber informiert werden, sich umgehend an einen Arzt zu wenden, wenn sie jedwede Anzeichen von Muskelschwäche, -schmerzen oder -empfindlichkeit bemerken.

Die Statintherapie kann 7 Tage nach der letzten Dosis Fusidinsäure wieder aufgenommen werden. Sofern in Ausnahmefällen eine längere systemische Gabe von Fusidinsäure notwendig ist, wie z. B. zur Behandlung von schweren Infektionen, sollte eine gemeinsame Gabe von Simvastatin mit Fusidinsäure nur im Einzelfall und unter engmaschiger medizinischer Überwachung in Betracht gezogen werden.

Die Kombination von Simvastatin in höheren Dosen als 20 mg pro Tag mit Amiodaron, Amlodipin, Verapamil oder Diltiazem sollte vermieden werden. Bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH), ist die gemeinsame Anwendung von Simvastatin in Dosen von mehr als 40 mg mit Lomitapid zu vermeiden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.5).

Patienten, die Simvastatin vor allem in hohen Dosierungen gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln einnehmen, die bei therapeutischer Dosierung moderate CYP3A4-Inhibitoren sind, könnten ein erhöhtes Myopathierisiko haben. Sofern Simvastatin gleichzeitig mit einem moderaten CYP3A4-Inhibitor (Substanzen, welche die AUC um ca. das 2- bis 5-Fache erhöhen) gegeben wird, kann eine Dosisanpassung erforderlich sein. Bei bestimmten moderaten CYP3A4-Inhibitoren wie z. B. Diltiazem wird empfohlen eine Tageshöchstdosis von 20 mg Simvastatin nicht zu überschreiten (siehe Abschnitt 4.2).



Simvastatin ist ein Substrat des Brustkrebs-Resistenz-Protein (BCRP – „Breast Cancer Resistant Protein“)-Efflux-Transporters. Die gemeinsame Anwendung mit Arzneimitteln aus der Klasse der BCRP-Inhibitoren (z. B. Elbasvir und Grazoprevir) kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Simvastatin und somit zu einem erhöhten Myopathierisiko führen. Demzufolge sollte in Abhängigkeit der verordneten Dosis eine Dosisanpassung von Simvastatin erwogen werden. Die gemeinsame Anwendung von Elbasvir und Grazoprevir mit Simvastatin wurde nicht untersucht. **Jedoch sollte eine Tageshöchstdosis von 20 mg Simvastatin bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel mit den Wirkstoffen Elbasvir oder Grazoprevir erhalten, nicht überschritten werden** (siehe Abschnitt 4.5).

Die Kombination von HMG-CoA-Reduktase-Hemmern und Niacin (Nicotinsäure) in lipidsenkenden Dosen ( $\geq 1$  g/Tag) wurde mit selten auftretenden Fällen von Myopathie/Rhabdomyolyse in Verbindung gebracht; die alleinige Gabe jeder dieser Einzelsubstanzen kann bereits eine Myopathie auslösen.

Im Rahmen einer klinischen Studie (mediane Nachbeobachtung 3,9 Jahre) bei Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und gut eingestellten LDL-Cholesterinspiegeln, die Simvastatin 40 mg/Tag mit oder ohne Ezetimib 10 mg erhielten, wurde durch Zugabe von Niacin (Nicotinsäure) in lipidsenkenden Dosen ( $\geq 1$  g/Tag) kein zusätzlicher Nutzen im Hinblick auf das kardiovaskuläre Outcome beobachtet. Ärzte, die eine Kombinationstherapie mit Simvastatin und Niacin (Nicotinsäure) in lipidsenkenden Dosen ( $\geq 1$  g/Tag) in Erwägung ziehen, sollten demzufolge eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Analyse durchführen und die Patienten sorgfältig auf jegliche Anzeichen und Symptome von Schmerzen, Empfindlichkeit oder Schwäche der Muskulatur überwachen, insbesondere in den ersten Monaten der Behandlung sowie bei Dosiserhöhung einer oder beider Einzelsubstanzen.

Außerdem lag bei dieser Studie die Inzidenz für Myopathien bei chinesischen Patienten unter Simvastatin 40 mg oder Ezetimib/Simvastatin 10 mg/40 mg bei ca. 0,24 % im Vergleich zu 1,24 % bei chinesischen Patienten unter Simvastatin 40 mg oder Ezetimib/Simvastatin 10 mg/40 mg, die zusätzlich mit Nicotinsäure/Laropiprant 2.000 mg/40 mg mit veränderter Wirkstofffreisetzung behandelt wurden. Obwohl im Rahmen dieser klinischen Studie ausschließlich chinesische Patienten als einzige asiatische Population untersucht und ausgewertet wurden, und die Inzidenz für Myopathien bei chinesischen im Vergleich zu nicht-chinesischen Patienten höher ist, wird die gemeinsame Anwendung von Simvastatin mit lipidsenkenden Dosen ( $\geq 1$  g/Tag) von Niacin (Nicotinsäure) generell bei asiatischen Patienten nicht empfohlen.

Der Wirkstoff Acipimox ist strukturell mit Niacin verwandt. Obwohl Acipimox nicht untersucht wurde, könnten die Risiken für myotoxische Effekte ähnlich wie bei Niacin sein.

#### Daptomycin

Im Zusammenhang mit der gleichzeitigen Gabe von HMG-CoA-Reduktase-Hemmern (z. B. Simvastatin) und Daptomycin wurden Fälle von Myopathie und/oder Rhabdomyolyse berichtet. Bei der Verschreibung von HMG-CoA-Reduktase-Hemmern zusammen mit Daptomycin ist Vorsicht geboten, da beide Wirkstoffe bereits bei alleiniger Gabe Myopathien und/oder Rhabdomyolyse verursachen können. Es sollte in Erwägung gezogen werden, die Einnahme von ZOCOR bei Patienten, welche Daptomycin erhalten, vorübergehend auszusetzen, es sei denn der Nutzen der gleichzeitigen Gabe überwiegt das Risiko. Konsultieren Sie die Fachinformation von Daptomycin, um weitere Informationen bezüglich dieser potenziellen Wechselwirkung mit HMG-CoA-Reduktase-Hemmern (z. B. Simvastatin) und weitere Handlungsempfehlungen bezüglich der Überwachung zu erhalten (siehe Abschnitt 4.5).

#### Wirkungen auf die Leber

Bei einigen erwachsenen Patienten, die Simvastatin erhielten, wurden in klinischen Studien persistierende Erhöhungen (auf mehr als den dreifachen oberen Normwert) der Serum-Transaminasen beobachtet. Nach Unterbrechung oder Beendigung der Therapie fielen die Transaminasenwerte gewöhnlich wieder langsam auf die Ausgangswerte ab.

Leberfunktionstests werden vor Beginn der Behandlung empfohlen und danach, wenn klinisch angezeigt. Bei Patienten, die auf eine Dosis von 80 mg eingestellt wurden, sollte eine zusätzliche Bestimmung vor der Dosiserhöhung, drei Monate nach Dosiserhöhung auf 80 mg und danach regelmäßig (z. B. halbjährlich) im ersten Behandlungsjahr erfolgen. Besondere Aufmerksamkeit sollte denjenigen Patienten gelten, die erhöhte Transaminasen entwickeln; bei diesen Patienten sollten die Bestimmungen umgehend wiederholt und dann häufiger durchgeführt werden. Wenn die Transaminasenerhöhungen weiter fortschreiten, insbesondere wenn sie bis zum Dreifachen der oberen Normgrenze ansteigen und persistieren, sollte Simvastatin abgesetzt werden. Es sollte beachtet werden, dass ALT aus dem Muskelgewebe freigesetzt werden kann. Daher kann ein Anstieg von ALT mit CK ein Hinweis auf eine Myopathie sein (siehe vorher unter *Myopathie/Rhabdomyolyse*).

Nach Markteinführung wurde bei Patienten, die Statine einschließlich Simvastatin einnahmen, selten über Leberversagen mit teils tödlichem Ausgang berichtet. Sofern während der Behandlung mit ZOCOR schwerwiegende Beeinträchtigungen der Leber mit entsprechender klinischer Symptomatik und/oder Hyperbilirubinämie oder Ikterus auftreten, muss die Behandlung unverzüglich abgebrochen werden. Wenn keine andere Ursache feststellbar ist, darf die Behandlung mit ZOCOR nicht fortgesetzt werden.

Das Arzneimittel sollte mit Vorsicht bei Patienten eingesetzt werden, die in erheblichem Maße Alkohol zu sich nehmen.

Wie bei anderen Lipidsenkern wurden unter der Therapie mit Simvastatin mäßige Erhöhungen der Serum-Transaminasen beobachtet (auf weniger als den dreifachen oberen Normwert). Diese Abweichungen traten bald nach Beginn der Therapie mit Simvastatin auf, waren häufig vorübergehend und nicht von irgendwelchen Symptomen begleitet; ein Abbruch der Therapie war nicht erforderlich.

#### Diabetes mellitus

Es gibt Hinweise darauf, dass Statine als Substanzklasse den Blutzuckerspiegel erhöhen und bei manchen Patienten, die ein hohes Risiko für die Entwicklung eines zukünftigen Diabetes mellitus haben, eine Hyperglykämie hervorrufen können, die eine adäquate Diabetesbehandlung erfordert. Dieses Risiko wird jedoch von der Reduktion des vaskulären Risikos durch Statine aufgewogen und sollte daher nicht zu einem Abbruch der Statinbehandlung führen. In Übereinstimmung mit nationalen Richtlinien sollten Risikopatienten (Nüchternblutzucker von 5,6 bis 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, erhöhte Triglyzeridwerte, Hypertonie) sowohl klinisch als auch in Bezug auf die relevanten Laborwerte überwacht werden.

#### Interstitielle Lungenkrankheit

Bei einigen Statinen, einschließlich Simvastatin, wurden besonders bei Langzeittherapie Fälle einer interstitiellen Lungenkrankheit berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die auftretenden Beschwerden können dabei Dyspnoe, nicht-produktiven Husten und allgemeine Gesundheitsstörungen (Erschöpfung, Gewichtsverlust und Fieber) einschließen. Wenn vermutet wird, dass ein Patient eine interstitielle Lungenkrankheit entwickelt hat, sollte die Statintherapie abgebrochen werden.

#### Kinder und Jugendliche

Sicherheit und Wirksamkeit von Simvastatin bei Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter zwischen 10 und 17 Jahren wurden in einer kontrollierten klinischen Studie bei heranwachsenden Jungen, Tanner-Stadium II und darüber, sowie bei Mädchen, mindestens 1 Jahr nach der Menarche, untersucht. Die mit Simvastatin behandelten Patienten wiesen ein Nebenwirkungsprofil auf, das im Allgemeinen dem Profil der mit Placebo behandelten Patienten entsprach. **Dosierungen über 40 mg wurden an dieser Population nicht untersucht.** In dieser limitierten kontrollierten Studie gab es keine Anzeichen für Auswirkungen auf das Größenwachstum oder die sexuelle Entwicklung bei heranwachsenden Jungen und Mädchen, ebenso wenig wurden Veränderungen an der Dauer des Menstruationszyklus bei Mädchen beobachtet (siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.1). Heranwachsende Mädchen sollten für die Dauer der Therapie mit Simvastatin auf geeignete Verhütungsmethoden hingewiesen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6). Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten unter 18 Jahren wurden nicht über eine Behandlungsdauer

über 48 Wochen untersucht. Langzeitauswirkungen auf die physische, intellektuelle und sexuelle Entwicklung sind derzeit nicht bekannt. Simvastatin wurde weder bei Patienten unter 10 Jahren noch bei präpubertären Kindern und Mädchen vor der Menarche untersucht.

#### Sonstiger Bestandteil

Diese Arzneimittel enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten diese Arzneimittel nicht einnehmen.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Mehrere Mechanismen können zu potenziellen Wechselwirkungen mit HMG-Co-A Reduktase-Inhibitoren beitragen. Arzneimittel oder pflanzliche Präparate, die bestimmte Enzyme (z. B. CYP3A4) und/oder Transporterproteine (z. B. OATP1B) hemmen, können die Plasmaspiegel von Simvastatin und Simvastatinsäure erhöhen und dadurch zu einem erhöhten Myopathie-/Rhabdomyolyserisiko führen.

**Weitere Informationen hinsichtlich potenzieller Wechselwirkungen mit Simvastatin und/oder mögliche Auswirkungen auf Enzyme oder Transporterproteine sowie möglicher Dosis- oder Therapieanpassungen sind den jeweiligen Fachinformationen von allen gemeinsam angewendeten Arzneimitteln zu entnehmen.**

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

#### Pharmakodynamische Wechselwirkungen

*Wechselwirkungen mit lipidsenkenden Arzneimitteln, die bei Monotherapie eine Myopathie verursachen können*

Das Risiko einer Myopathie einschließlich einer Rhabdomyolyse ist während gemeinsamer Gabe mit Fibraten erhöht. Mit Gemfibrozil besteht außerdem eine pharmakokinetische Interaktion, die zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Simvastatin führt (siehe unten *Pharmakokinetische Wechselwirkungen* sowie Abschnitte 4.3 und 4.4). Bei gleichzeitiger Gabe von Simvastatin und Fenofibrat gibt es keine Anzeichen dafür, dass das Myopathierisiko über die Summe der Risiken der jeweiligen Einzelsubstanzen hinausgeht. Für andere Fibrate stehen keine adäquaten Daten zu Pharmakovigilanz oder Pharmakokinetik zur Verfügung.

Die Kombination von Simvastatin und Niacin (Nicotinsäure) in lipidsenkenden Dosen ( $\geq 1$  g/Tag) wurde mit selten auftretenden Fällen von Myopathie/Rhabdomyolyse in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.4).

#### Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Verordnungsempfehlungen zu interagierenden Arzneimitteln sind in der untenstehenden Tabelle (siehe Tabelle 1) zusammengefasst (weitere Details sind im Text erläutert; siehe auch Abschnitte 4.2, 4.3, und 4.4).

**Tabelle 1:  
Mit einem erhöhten Risiko für eine Myopathie/Rhabdomyolyse assoziierte  
Arzneimittelwechselwirkungen**

<b>Interagierende Stoffe</b>	<b>Verordnungsempfehlungen</b>
Potente CYP3A4-Inhibitoren, wie z. B. Itraconazol Ketoconazol Posaconazol Voriconazol Erythromycin Clarithromycin Telithromycin HIV-Protease-Inhibitoren (z. B. Nelfinavir) Boceprevir Telaprevir Nefazodon Cobicistat Ciclosporin Danazol Gemfibrozil	<b>Gleichzeitige Anwendung mit Simvastatin ist kontraindiziert</b>
Andere Fibrate (außer Fenofibrat)	Eine Dosis von 10 mg Simvastatin pro Tag nicht überschreiten
Fusidinsäure	Anwendung mit Simvastatin nicht empfohlen
Niacin (Nicotinsäure) ( $\geq 1$ g/Tag)	Anwendung mit Simvastatin bei asiatischen Patienten nicht empfohlen
Amiodaron Amlodipin Verapamil Diltiazem Elbasvir Grazoprevir	Eine Dosis von 20 mg Simvastatin pro Tag nicht überschreiten
Lomitapid	Bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH) eine Dosis von 40 mg Simvastatin pro Tag nicht überschreiten.
Daptomycin	Es sollte in Erwägung gezogen werden, die Einnahme von Simvastatin bei Patienten, welche Daptomycin erhalten, vorübergehend auszusetzen, es sei denn der Nutzen der gleichzeitigen Gabe überwiegt das Risiko (siehe Abschnitt 4.4)
Ticagrelor	Dosen von mehr als 40 mg Simvastatin pro Tag werden nicht empfohlen
Grapefruitsaft	Während der Behandlung mit Simvastatin Grapefruitsaft vermeiden

*Wirkungen anderer Arzneimittel auf Simvastatin*

*Wechselwirkungen mit CYP3A4-Inhibitoren*

Simvastatin ist ein Substrat von Cytochrom P450 3A4. Potente Inhibitoren von Cytochrom P450 3A4 erhöhen das Risiko für eine Myopathie und Rhabdomyolyse durch die Erhöhung der Konzentration der inhibitorischen Aktivität der HMG-CoA-Reduktase im Plasma während der Therapie mit Simvastatin.

Zu diesen Inhibitoren zählen Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, HIV-Protease-Inhibitoren (z. B. Nelfinavir), Boceprevir, Telaprevir, Nefazodon und Arzneimittel, die Cobicistat enthalten. Die gleichzeitige Anwendung von Itraconazol führte zu einer mehr als zehnfachen Erhöhung der Exposition mit Simvastatin (aktiver

Betahydroxysäure-Metabolit). Telithromycin führte zu einer elffachen Erhöhung der Exposition mit der Simvastatinsäure.

Eine gleichzeitige Anwendung von Simvastatin mit Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, HIV-Protease-Inhibitoren (z. B. Nelfinavir), Boceprevir, Telaprevir, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, Nefazodon und Arzneimittel, die Cobicistat enthalten, sowie Gemfibrozil, Ciclosporin und Danazol ist daher kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Falls eine Behandlung mit potenten CYP3A4-Inhibitoren (Substanzen, welche die AUC mindestens um ca. das 5-Fache erhöhen) unabdingbar ist, muss die Therapie mit Simvastatin während der Behandlungsdauer unterbrochen werden (und die Anwendung eines alternativen Statins in Erwägung gezogen werden). Vorsicht ist angebracht, wenn Simvastatin mit bestimmten anderen weniger potenten CYP3A4-Inhibitoren kombiniert wird: Fluconazol, Verapamil oder Diltiazem (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

#### *Fluconazol*

Bei der kombinierten Anwendung von Simvastatin und Fluconazol wurden selten Fälle von Rhabdomyolyse berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Ciclosporin*

Das Risiko für eine Myopathie/Rhabdomyolyse wird durch die gleichzeitige Anwendung von Ciclosporin mit Simvastatin erhöht. Daher ist die gleichzeitige Gabe von Ciclosporin kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Obwohl der Mechanismus noch nicht vollständig geklärt ist, wurde gezeigt, dass Ciclosporin die AUC von HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren vergrößert. Die Vergrößerung der AUC der Simvastatinsäure ist vermutlich teilweise auf eine Hemmung von CYP3A4 und/oder von OATP1B1 zurückzuführen.

#### *Danazol*

Das Risiko für eine Myopathie/Rhabdomyolyse ist durch die gleichzeitige Anwendung von Danazol mit Simvastatin erhöht. Daher ist die gleichzeitige Gabe von Danazol kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

#### *Gemfibrozil*

Gemfibrozil erhöht die AUC der Simvastatinsäure um das 1,9-Fache, möglicherweise aufgrund einer Hemmung des Glukuronidierungsweges und/oder von OATP1B1 (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Die gleichzeitige Gabe von Gemfibrozil ist kontraindiziert.

#### *Fusidinsäure*

Das Risiko einer Myopathie einschließlich Rhabdomyolyse kann bei gleichzeitiger systemischer Gabe von Fusidinsäure und Statinen erhöht sein. Der dieser Wechselwirkung zugrundeliegende Mechanismus (ob pharmakodynamisch oder pharmakokinetisch oder beides) ist derzeit noch nicht geklärt. Bei Patienten, die diese Kombination erhielten, wurde über das Auftreten einer Rhabdomyolyse berichtet (darunter einige mit Todesfolge). Die gleichzeitige Gabe dieser Kombination kann zu erhöhten Plasmaspiegeln beider Substanzen führen.

Sofern eine systemische Behandlung mit Fusidinsäure notwendig ist, ist die Behandlung mit Simvastatin während der gesamten Behandlungsdauer mit Fusidinsäure abzusetzen. **Siehe auch Abschnitt 4.4.**

#### *Amiodaron*

Das Risiko für Myopathie und Rhabdomyolyse ist bei gleichzeitiger Anwendung von Amiodaron und Simvastatin erhöht (siehe Abschnitt 4.4). In einer klinischen Studie wurde bei 6 % der Patienten, die 80 mg Simvastatin und Amiodaron einnahmen, über eine Myopathie berichtet. Die Dosis von Simvastatin sollte daher 20 mg pro Tag bei Kombination mit Amiodaron nicht überschreiten.

## Kalziumkanalblocker

- *Verapamil*  
Das Risiko einer Myopathie und Rhabdomyolyse ist bei gleichzeitiger Anwendung von Verapamil und 40 mg oder 80 mg Simvastatin erhöht (siehe Abschnitt 4.4). In einer pharmakokinetischen Studie führte eine gleichzeitige Anwendung mit Verapamil zu einer 2,3fachen Erhöhung der Exposition mit der Simvastatinsäure, was vermutlich teilweise auf eine CYP3A4-Hemmung zurückzuführen ist. Die Dosis von Simvastatin sollte daher 20 mg pro Tag bei Kombination mit Verapamil nicht überschreiten.
- *Diltiazem*  
Das Risiko einer Myopathie und Rhabdomyolyse ist bei gleichzeitiger Anwendung von Diltiazem und 80 mg Simvastatin erhöht (siehe Abschnitt 4.4). In einer pharmakokinetischen Studie führte die gleichzeitige Anwendung mit Diltiazem zu einer 2,7fachen Erhöhung der Exposition mit der Simvastatinsäure, was vermutlich teilweise auf eine CYP3A4-Hemmung zurückzuführen ist. Die Dosis von Simvastatin sollte daher 20 mg pro Tag bei Kombination mit Diltiazem nicht überschreiten.
- *Amlodipin*  
Für Patienten unter Amlodipin, die gleichzeitig Simvastatin erhalten, besteht ein erhöhtes Myopathierisiko. In einer pharmakokinetischen Studie führte eine gleichzeitige Anwendung mit Amlodipin zu einer ca. 1,6fachen Erhöhung der Exposition mit der Simvastatinsäure. Die Dosis von Simvastatin sollte daher 20 mg pro Tag bei Kombination mit Amlodipin nicht überschreiten.

### *Lomitapid*

Das Risiko für Myopathie und Rhabdomyolyse kann durch die gemeinsame Anwendung von Lomitapid und Simvastatin erhöht sein (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Deshalb darf bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH) unter Lomitapid eine Dosis von 40 mg Simvastatin nicht überschritten werden.

*Moderate CYP3A4-Inhibitoren:* Patienten, die Simvastatin vor allem in hohen Dosierungen gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln einnehmen, die bei therapeutischer Dosierung moderate CYP3A4-Inhibitoren sind, könnten ein erhöhtes Myopathierisiko haben (siehe Abschnitt 4.4).

*Inhibitoren des OATP1B1-Transporterproteins:* Simvastatinsäure ist ein Substrat für das OATP1B1-Transporterprotein. Die gemeinsame Anwendung von Arzneimitteln, die Inhibitoren des OATP1B1-Transporterproteins sind, kann zu erhöhten Plasmaspiegeln von Simvastatinsäure führen, und damit zu einer Erhöhung des Myopathierisikos (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

*BCRP (Brustkrebs-Resistenz Protein – „Breast Cancer Resistance Protein“)-Inhibitoren:* Die gemeinsame Anwendung mit Arzneimitteln aus der Klasse der BCRP-Inhibitoren, einschließlich Arzneimittel, die Elbasvir oder Grazoprevir enthalten, kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Simvastatin und somit zu einem erhöhten Myopathierisiko führen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

*Niacin (Nicotinsäure):* Die Kombination von Simvastatin und Niacin (Nicotinsäure) in lipidsenkenden Dosen ( $\geq 1$  g/Tag) wurde mit selten auftretenden Fällen von Myopathie/Rhabdomyolyse in Verbindung gebracht. In einer pharmakokinetischen Studie führte die gemeinsame Anwendung einer Einzeldosis von 2 g Nicotinsäure als Retardpräparat mit 20 mg Simvastatin zu einer mäßigen Erhöhung der AUC von Simvastatin und der Simvastatinsäure sowie der  $C_{\max}$  der Simvastatinsäure-Plasmakonzentration.

*Ticagrelor:* Die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor mit Simvastatin erhöhte die  $C_{\max}$  von Simvastatin um 81 % und die AUC um 56 % sowie die  $C_{\max}$  der Simvastatinsäure um 64 % und die AUC um 52 % mit einigen einzelnen Erhöhungen um das 2- bis 3-Fache. Die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor mit Simvastatin Dosen über 40 mg pro Tag kann unerwünschte Reaktionen von Simvastatin hervorrufen und sollte gegen den potenziellen Nutzen abgewogen

werden. Simvastatin hatte keinen Einfluss auf die Plasmakonzentration von Ticagrelor. Die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor mit Simvastatin Dosen über 40 mg wird nicht empfohlen.

*Grapefruitsaft:* Grapefruitsaft hemmt Cytochrom P450 3A4. Genuss großer Mengen von Grapefruitsaft (über 1 Liter pro Tag) bei gleichzeitiger Anwendung von Simvastatin führte zu einer 7fachen Erhöhung der Exposition mit der Simvastatinsäure. Der Genuss von 240 ml Grapefruitsaft am Morgen und die Einnahme von Simvastatin am Abend führten ebenso zu einer 1,9fachen Erhöhung. Der Genuss von Grapefruitsaft sollte deshalb während der Therapie mit Simvastatin vermieden werden.

*Colchicin:* Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurde über Myopathie und Rhabdomyolyse unter gleichzeitiger Anwendung von Colchicin und Simvastatin berichtet. Eine engmaschige klinische Überwachung betroffener Patienten, die diese Kombination einnehmen, wird angeraten.

*Daptomycin:* Das Risiko einer Myopathie und/oder Rhabdomyolyse kann bei gleichzeitiger Gabe von HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (z. B. Simvastatin) und Daptomycin erhöht sein (siehe Abschnitt 4.4).

*Rifampicin:* Da Rifampicin ein starker CYP3A4-Induktor ist, kann es bei Patienten unter Dauertherapie mit Rifampicin (z. B. bei Behandlung einer Tuberkulose) zu einer Verringerung der Wirksamkeit von Simvastatin kommen. In einer pharmakokinetischen Studie mit gesunden Probanden war unter gleichzeitiger Anwendung von Rifampicin die Fläche unter der Plasmakonzentrationskurve (AUC) für Simvastatin-Säure um 93 % erniedrigt.

#### *Wirkungen von Simvastatin auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel*

Simvastatin übt keine inhibitorische Wirkung auf Cytochrom P450 3A4 aus. Daher wird auch keine Wirkung von Simvastatin auf die Plasmakonzentrationen von über CYP3A4 metabolisierten Substanzen erwartet.

*Orale Antikoagulanzen:* In zwei klinischen Studien, von denen die eine mit gesunden Probanden, die andere mit Patienten mit Hypercholesterinämie durchgeführt wurde, führte Simvastatin 20-40 mg/Tag zu einer moderaten Wirkungsverstärkung von Antikoagulanzen vom Typ der Cumarin-Derivate. Die Prothrombinzeit, angegeben in der International Normalized Ratio (INR), erhöhte sich bei den Probanden von 1,7 auf 1,8 und bei den Patienten von 2,6 auf 3,4. Es wurden sehr seltene Fälle von Erhöhungen der INR berichtet. Daher sollte bei Patienten, die Cumarin-Derivate einnehmen, die Prothrombinzeit zu Beginn einer Therapie mit Simvastatin und danach in häufigen Abständen bestimmt werden, um signifikante Veränderungen der Prothrombinzeit zu verhindern. Nach Stabilisierung der Werte wird die Bestimmung der Prothrombinzeit anschließend in den Zeitabständen empfohlen, wie sie für Patienten unter Therapie mit Cumarin-Derivaten üblich sind. Wird die Dosis von Simvastatin geändert oder Simvastatin abgesetzt, sollte dieselbe Vorgehensweise eingehalten werden. Die Therapie mit Simvastatin wurde nicht mit Blutungen oder Veränderungen der Prothrombinzeit bei Patienten, die keine Antikoagulanzen einnahmen, in Zusammenhang gebracht.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

ZOCOR ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die Sicherheit von Simvastatin bei schwangeren Frauen wurde nicht untersucht. Mit Simvastatin wurden keine kontrollierten klinischen Studien mit schwangeren Frauen durchgeführt. Es liegen seltene Berichte über kongenitale Anomalien nach intrauteriner Exposition mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren vor. Eine Analyse bisheriger Erfahrungen mit ca. 200 Frauen, die versehentlich Simvastatin oder einen strukturverwandten HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor im ersten Trimenon der Schwangerschaft eingenommen hatten, zeigte kein erhöhtes Risiko für kongenitale Anomalien gegenüber der Gesamtpopulation. Diese Fallzahl war statistisch ausreichend, um eine Risikoerhöhung

um das 2,5-Fache oder mehr im Vergleich zu der für eine Gesamtpopulation erwarteten Häufigkeit ausschließen zu können.

Obwohl es keine Anzeichen dafür gibt, dass die Inzidenz kongenitaler Anomalien bei Kindern, deren Mütter ZOCOR oder einen anderen eng verwandten HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor eingenommen hatten, von der in der Gesamtpopulation beobachteten abweicht, kann eine Behandlung der Mutter mit Simvastatin beim Fetus die Spiegel der Mevalonsäure senken, welche als Vorstufe der Cholesterinsynthese eine Rolle spielt. Da Atherosklerose eine chronische Erkrankung ist, sollte eine Unterbrechung lipidsenkender Therapien während einer Schwangerschaft im Allgemeinen kaum Auswirkungen auf das mit der primären Hypercholesterinämie verbundene Langzeitrisiko haben. ZOCOR darf daher nicht von Frauen eingenommen werden, die schwanger sind, eine Schwangerschaft planen oder vermuten schwanger zu sein. Die Behandlung mit ZOCOR muss für die Dauer der Schwangerschaft oder bis eine Schwangerschaft definitiv ausgeschlossen ist, unterbrochen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3).

#### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Simvastatin oder seine Metabolite in die menschliche Muttermilch übergehen. Da viele Arzneimittel in die Muttermilch übergehen und aufgrund des Potenzials für schwerwiegende unerwünschte Wirkungen bei Säuglingen darf ZOCOR von stillenden Frauen nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

#### Fertilität

Es liegen keine Daten aus klinischen Studien zu den Auswirkungen von Simvastatin auf die menschliche Fertilität vor. Simvastatin zeigte in Studien keine Auswirkungen auf die Fertilität von Ratten (siehe Abschnitt 5.3).

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

ZOCOR hat keine oder zu vernachlässigende Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei der Teilnahme am Straßenverkehr oder dem Bedienen von Maschinen ist jedoch zu berücksichtigen, dass nach Markteinführung selten über Schwindel berichtet wurde.

### **4.8 Nebenwirkungen**

Die Häufigkeiten der nachfolgend aufgeführten unerwünschten Ereignisse, die im Rahmen klinischer Studien und/oder nach der Markteinführung berichtet wurden, wurden anhand einer Bewertung der Inzidenzraten in groß angelegten, placebokontrollierten, klinischen Langzeitstudien wie HPS und 4S mit 20.536 bzw. 4.444 Patienten zugeordnet (siehe Abschnitt 5.1). In HPS wurden nur Myalgie und Anstiege der Serum-Transaminasen und des CK-Wertes sowie schwerwiegende Nebenwirkungen dokumentiert. In 4S wurden alle unten aufgelisteten Ereignisse berichtet. Inzidenzraten, die für Simvastatin in diesen Studien denen von Placebo entsprachen oder darunter lagen, und ähnliche Spontanberichte über Ereignisse mit möglichem Kausalzusammenhang zur Therapie wurden unter „selten“ eingeordnet.

In HPS (siehe Abschnitt 5.1) erhielten 20.536 Patienten entweder 40 mg Simvastatin/Tag (n = 10.269) oder Placebo (n = 10.267). Das Sicherheitsprofil der mit 40 mg Simvastatin behandelten Patienten war über die mittlere Studiendauer von 5 Jahren mit dem der Placebo-Gruppe vergleichbar. Die Abbruchraten aufgrund von Nebenwirkungen waren in beiden Gruppen vergleichbar (Simvastatin-Gruppe 4,8 % vs. Placebo-Gruppe 5,1 %). Myopathie trat bei weniger als 0,1 % der mit 40 mg Simvastatin behandelten Patienten auf. Die Häufigkeit der Transaminasenerhöhungen (auf mehr als den dreifachen oberen Normwert; bestätigt durch eine Wiederholung des Tests) betrug 0,21 % (n = 21) bei den mit 40 mg Simvastatin behandelten Patienten und 0,09 % (n = 9) bei den mit Placebo behandelten Patienten.



Die Häufigkeiten der unerwünschten Ereignisse sind wie folgt angegeben:

*Sehr häufig* ( $\geq 1/10$ ), *häufig* ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), *gelegentlich* ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), *selten* ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), *sehr selten* ( $< 1/10.000$ ), *nicht bekannt* (kann auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden)

#### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

*Selten*: Anämie

#### Erkrankungen des Immunsystems

*Sehr selten*: Anaphylaxie

#### Psychiatrische Erkrankungen

*Sehr selten*: Schlaflosigkeit

*Nicht bekannt*: Depression

#### Erkrankungen des Nervensystems

*Selten*: Kopfschmerzen, Parästhesien, Schwindel, periphere Neuropathie

*Sehr selten*: Beeinträchtigung des Erinnerungsvermögens

#### Augenerkrankungen

*Selten*: verschwommenes Sehen, Sehverschlechterung

#### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

*Nicht bekannt*: interstitielle Lungenkrankheit (siehe Abschnitt 4.4)

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

*Selten*: Obstipation, Bauchschmerzen, Flatulenz, Dyspepsie, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Pankreatitis

#### Leber- und Gallenerkrankungen

*Selten*: Hepatitis/Ikterus

*Sehr selten*: Leberversagen mit teils tödlichem Ausgang

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

*Selten*: Hautausschlag, Pruritus, Alopezie

*Sehr selten*: lichenoider Arzneimittellexantheme

#### Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen

*Selten*: Myopathie\* (einschl. Myositis), Rhabdomyolyse mit akutem oder ohne akutes Nierenversagen (siehe Abschnitt 4.4), Myalgie, Muskelkrämpfe

*Sehr selten*: Muskelriss

*Nicht bekannt*: Tendinopathie, gelegentlich bis hin zur Sehnenruptur, immunvermittelte nekrotisierende Myopathie\*\*

\* Myopathie trat in einer klinischen Studie häufig bei Patienten unter 80 mg Simvastatin pro Tag auf (1,0 %), im Vergleich zu Patienten unter 20 mg Simvastatin pro Tag (0,02 %) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

\*\* In sehr seltenen Fällen wurde während oder nach der Behandlung mit einigen Statinen über eine autoimmunvermittelte nekrotisierende Myopathie (immune-mediated necrotizing myopathy; IMNM) berichtet. Die klinischen Charakteristika einer IMNM sind persistierende proximale Muskelschwäche und erhöhte Serum-Kreatinkinase-Werte, die trotz Absetzen der Behandlung mit Statinen fortbestehen. Muskelbiopsien zeigen eine nekrotisierende Myopathie ohne signifikante Entzündungen. Eine Besserung zeigt sich unter Anwendung von Immunsuppressiva (siehe Abschnitt 4.4).

#### Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

*Sehr selten*: Gynäkomastie

*Nicht bekannt:* erektile Dysfunktion

#### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

*Selten:* Asthenie

Selten wurde über ein offensichtliches Hypersensitivitätssyndrom berichtet, das mit einem oder mehreren der folgenden Symptome einherging: angioneurotisches Ödem, lupusähnliches Syndrom, Polymyalgia rheumatica, Dermatomyositis, Vaskulitis, Thrombozytopenie, Eosinophilie, Beschleunigung der Blutsenkungsgeschwindigkeit, Arthritis und Arthralgie, Urtikaria, Photosensitivität, Fieber, Hitzewallung, Dyspnoe und Unwohlsein.

#### Untersuchungen

*Selten:* Erhöhungen der Serum-Transaminasen (ALT, AST,  $\gamma$ -GT) (siehe Abschnitt 4.4 *Wirkungen auf die Leber*), Erhöhungen der alkalischen Phosphatase und der CK-Werte im Serum (siehe Abschnitt 4.4)

Erhöhungen von HbA<sub>1c</sub> und Nüchternglucosespiegel wurden im Zusammenhang mit Statinen, einschließlich ZOCOR berichtet.

Selten wurde nach Markteinführung im Zusammenhang mit der Einnahme von Statinen einschließlich Simvastatin über kognitive Beeinträchtigungen (z. B. Gedächtnisverlust, Vergesslichkeit, Amnesie, Gedächtnisstörungen, Verwirrung) berichtet. Diese sind im Allgemeinen nicht schwerwiegend und nach Absetzen der Statine reversibel, mit unterschiedlichen Zeitspannen bis zum Auftreten (von 1 Tag bis zu Jahren) und Abklingen (3 Wochen im Median) der Symptome.

Folgende weitere Nebenwirkungen wurden unter einigen Statinen berichtet:

- Schlafstörungen, einschließlich Alpträume
- Störungen der Sexualfunktion
- Diabetes mellitus: Die Häufigkeit ist abhängig von dem Vorhandensein oder dem Fehlen von Risikofaktoren (Nüchternblutzucker  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, erhöhte Triglyzeridwerte, bestehende Hypertonie).

#### Kinder und Jugendliche

In einer 48-wöchigen Studie bei Kindern und Jugendlichen (Jungen: Tanner-Stadium II und darüber, Mädchen: mindestens 1 Jahr nach der Menarche) im Alter zwischen 10 und 17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (n = 175) war das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil der mit ZOCOR behandelten Gruppe im Allgemeinen dem Profil der Placebo-Gruppe ähnlich. Langzeitauswirkungen auf die physische, intellektuelle und sexuelle Entwicklung sind nicht bekannt. Nach einjähriger Behandlungsdauer liegen derzeit noch keine ausreichenden Daten vor (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Einige Fälle von Überdosierung wurden bisher berichtet. Die höchste eingenommene Dosis betrug 3,6 g Simvastatin. Bei keinem der Patienten kam es zu Folgeerscheinungen. Spezifische Erfahrungen zur Behandlung einer Überdosierung mit Simvastatin liegen nicht vor.

Im Fall einer Überdosierung sollten symptomatische und unterstützende Maßnahmen ergriffen werden.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: HMG-CoA-Reduktase-Hemmer, ATC-Code: C10A A01

#### Wirkmechanismus

Nach oraler Aufnahme wird Simvastatin, ein inaktives Lacton, in der Leber zur entsprechenden Betahydroxysäure hydrolysiert. Diese ist ein potenter Inhibitor der 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym-A(HMG-CoA)-Reduktase; hierbei handelt es sich um ein Enzym, das die Umwandlung von HMG-CoA zu Mevalonat, einen frühen und geschwindigkeitsbestimmenden Schritt in der Biosynthese des Cholesterins, katalysiert.

Sowohl bei normalen als auch bei erhöhten Ausgangswerten führt Simvastatin zu einer Senkung des LDL-Cholesterinspiegels. LDL entsteht aus VLDL und wird überwiegend über spezifische LDL-Rezeptoren abgebaut. Der LDL-senkende Wirkmechanismus von Simvastatin beruht wahrscheinlich sowohl auf der Abnahme der Konzentration von VLDL-Cholesterin als auch auf einer Induktion von LDL-Rezeptoren, also sowohl auf einer verminderten Produktion als auch auf einem verstärkten Abbau von LDL-Cholesterin. Die Konzentration von Apolipoprotein B nimmt bei der Behandlung mit Simvastatin ebenfalls deutlich ab. ZOCOR bewirkt zudem einen mäßigen Anstieg des HDL-Cholesterins sowie eine Abnahme der Triglyzeride im Plasma. Insgesamt resultiert aus diesen Veränderungen eine Abnahme des Verhältnisses von Gesamt- zu HDL-Cholesterin und LDL- zu HDL-Cholesterin.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

##### *Hohes Risiko für eine koronare Herzkrankheit (KHK) oder bestehende koronare Herzkrankheit*

In der Heart Protection Study (HPS) wurden die Effekte einer Therapie mit ZOCOR an 20.536 Patienten (40-80 Jahre) mit oder ohne Hyperlipidämie, mit KHK, anderen Gefäßverschlusskrankheiten oder Diabetes mellitus beurteilt. In dieser Studie erhielten über eine mittlere Studiendauer von 5 Jahren 10.269 Patienten 40 mg Simvastatin pro Tag und 10.267 Patienten Placebo. Bei Studienbeginn hatten 6.793 (33 %) Patienten LDL-Cholesterinwerte unter 116 mg/dl; 5.063 (25 %) hatten Werte zwischen 116 mg/dl und 135 mg/dl; und 8.680 (42 %) hatten Werte über 135 mg/dl.

Die Therapie mit 40 mg Simvastatin/Tag reduzierte im Vergleich zu Placebo das Gesamtmortalitätsrisiko signifikant (1.328 [12,9 %] mit Simvastatin behandelte Patienten vs. 1.507 [14,7 %] Patienten unter Placebo;  $p = 0,0003$ ), was auf einer Reduktion der KHK-Mortalität um 18 % beruht (587 [5,7 %] vs. 707 [6,9 %];  $p = 0,0005$ ; absolute Risikoreduktion 1,2 %). Die Senkung der Mortalitätsrate nicht kardiovaskulärer Ursache war nicht statistisch signifikant. ZOCOR senkte ebenfalls das Risiko für schwere (major) koronare Ereignisse (kombinierter Endpunkt aus nicht letalem Myokardinfarkt oder Tod durch KHK) um 27 % ( $p < 0,0001$ ). ZOCOR reduzierte erforderliche gefäßchirurgische Eingriffe am Herzen (einschließlich Bypass-OP oder perkutaner transluminaler koronarer Angioplastie) um 30 % ( $p < 0,0001$ ) sowie erforderliche periphere und andere nicht koronare revaskularisierende Eingriffe um 16 % ( $p = 0,006$ ). ZOCOR senkte das Risiko für Schlaganfälle um 25 % ( $p < 0,0001$ ), was auf einer Senkung des Risikos für ischämische Schlaganfälle um 30 % ( $p < 0,0001$ ) beruht. Zusätzlich senkte ZOCOR in der Subgruppe der Diabetiker das Risiko für die Entwicklung makrovaskulärer Komplikationen einschließlich peripherer revaskularisierender Eingriffe (chirurgischer Eingriff oder Angioplastie), Amputation der unteren Extremitäten oder Geschwüre an den Beinen um 21 % ( $p = 0,0293$ ). Die Risikoreduktion durch ZOCOR war für alle Subgruppen von Patienten vergleichbar, einschließlich Patienten ohne KHK, aber mit zerebrovaskulärer Erkrankung oder peripherer Gefäßerkrankung, Frauen und Männern, älteren oder jüngeren Patienten als 70 Jahre bei Studienbeginn, mit und ohne Hypertonie, und auch besonders jene mit Ausgangswerten von LDL-Cholesterin unter 3,0 mmol/l bei Studieneinschluss.

In der Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) wurde der Effekt einer Therapie mit ZOCOR auf die Gesamtmortalität bei 4.444 Patienten mit koronarer Herzerkrankung (KHK) sowie

Gesamtcholesterinausgangswerten von 212 – 309 mg/dl (5,5 – 8,0 mmol/l) untersucht. In dieser multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie wurden Patienten mit Angina pectoris oder vorangegangenen Myokardinfarkt (MI) über eine mediane Behandlungsdauer von 5,4 Jahren mit Diät und Standardtherapie sowie entweder Simvastatin 20 – 40 mg/Tag (n = 2.221) oder Placebo (n = 2.223) therapiert. ZOCOR senkte das Mortalitätsrisiko um 30 % (absolute Risikoreduktion 3,3 %). Das Risiko der KHK-Mortalität wurde um 42 % (absolute Risikoreduktion 3,5 %) reduziert. Ebenfalls verminderte ZOCOR das Risiko, ein schweres (major) koronares Ereignis (KHK-Mortalität oder im Krankenhaus bestätigter und stummer nicht tödlicher MI) zu erleiden, um 34 %. Des Weiteren reduzierte ZOCOR das Risiko für tödliche oder nicht tödliche zerebrovaskuläre Ereignisse (Schlaganfälle und transitorische ischämische Attacken) um 28 %. Hinsichtlich der nicht kardiovaskulären Mortalität gab es zwischen den beiden Gruppen keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Die Studie Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) verglich die Wirkung der Behandlung von 80 mg Simvastatin mit der von 20 mg Simvastatin (mediane Nachbeobachtung von 6,7 Jahren) auf schwere vaskuläre Ereignisse (MVE, major vascular events, definiert als KHK mit Todesfolge, nicht tödlicher Myokardinfarkt, koronare Revaskularisierungseingriffe, nicht tödlicher Schlaganfall oder Schlaganfall mit Todesfolge, periphere Revaskularisierungseingriffe) bei 12.064 Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Krankengeschichte. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich dieser Ereignisse: 20 mg Simvastatin (n = 1.553; 25,7 %) vs. 80 mg Simvastatin (n = 1.477; 24,5 %); RR 0,94, 95 % KI: 0,88 – 1,01. Der absolute Unterschied der LDL-Cholesterinwerte zwischen beiden Gruppen betrug im Verlauf der Studie  $0,35 \pm 0,01$  mmol/l. Das Sicherheitsprofil war ebenfalls bei beiden Behandlungsgruppen ähnlich, mit der Ausnahme der Myopathiehäufigkeit, die bei Patienten unter 80 mg Simvastatin ca. 1,0 % und im Vergleich dazu bei Patienten unter 20 mg Simvastatin 0,02 % betrug. Etwa die Hälfte dieser Myopathiefälle ereignete sich im ersten Jahr der Behandlung. Die Myopathiehäufigkeit in den folgenden Jahren lag bei jeweils ca. 0,1 %.

#### *Primäre Hypercholesterinämie und gemischte Hypercholesterinämie*

In Vergleichsstudien zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Simvastatin an Patienten mit Hypercholesterinämie führte eine Behandlung mit 10 mg, 20 mg, 40 mg und 80 mg Simvastatin pro Tag zu mittleren Senkungen von LDL-Cholesterin um 30 %, 38 %, 41 % und 47 %. In Studien zur gemischten Hypercholesterinämie führte die Behandlung von 40 mg und 80 mg Simvastatin zu mittleren Senkungen der Triglyzeride um 28 % bzw. 33 % (Placebo 2 %) und zu mittleren Anstiegen von HDL-Cholesterin um 13 % bzw. 16 % (Placebo 3 %).

#### *Kinder und Jugendliche*

In einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie erhielten 175 Patienten (99 Jungen: Tanner-Stadium II und darüber, 76 Mädchen: mindestens 1 Jahr nach der Menarche) im Alter zwischen 10 und 17 Jahren (Durchschnittsalter 14,1 Jahre) mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH) über einen Zeitraum von 24 Wochen (Basisstudie) randomisiert Simvastatin oder Placebo. Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie waren ein LDL-Cholesterin-Ausgangswert zwischen 160 und 400 mg/dl sowie mindestens ein Elternteil mit einem LDL-Cholesterinwert > 189 mg/dl. Die Dosierung von Simvastatin (täglich als Einzeldosis am Abend) betrug in den ersten 8 Wochen 10 mg, in den nächsten 8 Wochen 20 mg und danach 40 mg. In einer 24-wöchigen Studierweiterung wurden 144 Patienten zur Fortsetzung der Therapie ausgewählt. Diese erhielten 40 mg Simvastatin oder Placebo.

ZOCOR verringerte die Plasmakonzentrationen von LDL-Cholesterin, Triglyzeriden und Apo B signifikant. Die Ergebnisse der Studierweiterung nach der 48. Woche waren vergleichbar mit den Ergebnissen der Basisstudie. Nach 24-wöchiger Behandlung lag der mittlere LDL-Cholesterinwert in der Gruppe, die ZOCOR in einer Dosis von 40 mg erhielt, bei 124,9 mg/dl (Schwankungsbereich: 64,0 – 289,0 mg/dl), im Vergleich dazu in der Placebo-Gruppe bei 207,8 mg/dl (Schwankungsbereich: 128,0 – 334,0 mg/dl).

Nach 24-wöchiger Behandlung mit Simvastatin (mit im 8-wöchigen Abstand ansteigenden Dosierungen von 10, 20 und 40 mg pro Tag) führte die Einnahme von ZOCOR zu einer Senkung des mittleren LDL-Cholesterinwertes um 36,8 % (Placebo: 1,1 % Anstieg im Vergleich zum Ausgangswert), des Apo B um 32,4 % (Placebo: 0,5 %) und der medianen Triglyzeridwerte um 7,9 % (Placebo: 3,2 %) sowie zu einer Erhöhung der mittleren HDL-Cholesterinwerte um 8,3 % (Placebo: 3,6 %). Die positiven Langzeitauswirkungen von ZOCOR auf kardiovaskuläre Ereignisse bei Kindern mit HeFH sind nicht bekannt.

Sicherheit und Wirksamkeit von Dosierungen über 40 mg pro Tag bei Kindern mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie wurden nicht untersucht. Es liegen auch keine Daten zur Langzeitwirkung der Simvastatin-Therapie im Kindesalter auf die Reduzierung von Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter vor.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Simvastatin, ein inaktives Lacton, wird *in vivo* schnell zur entsprechenden Betahydroxysäure, einem potenten Hemmer der HMG-CoA-Reduktase, hydrolysiert. Die Hydrolyse findet vor allem in der Leber statt; im menschlichen Plasma verläuft sie sehr langsam.

Die Untersuchung der pharmakokinetischen Eigenschaften wurde an Erwachsenen durchgeführt. Für Kinder und Jugendliche liegen keine pharmakokinetischen Daten vor.

### Resorption

Beim Menschen wird Simvastatin gut resorbiert und unterliegt einem ausgeprägten First-Pass-Effekt in der Leber – abhängig vom Blutfluss in der Leber. Die Leber ist der primäre Wirkort der aktiven Form. Die Verfügbarkeit der Betahydroxysäure nach einer oralen Simvastatin-Dosis betrug im systemischen Kreislauf weniger als 5 % der Dosis. Die maximalen Plasmakonzentrationen der aktiven Inhibitoren traten ca. 1 – 2 Stunden nach der Einnahme auf. Eine gleichzeitige Nahrungsaufnahme hatte keinen Einfluss auf die Resorption.

Die Pharmakokinetik bei einmaliger und mehrfacher Gabe von Simvastatin zeigte, dass die wiederholte Verabreichung des Arzneimittels nicht zu einer Akkumulation führt.

### Verteilung

Simvastatin und sein aktiver Metabolit sind beim Menschen zu mehr als 95 % an Plasmaproteine gebunden.

### Elimination

Simvastatin ist ein Substrat von CYP3A4 (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5). Die im menschlichen Plasma vorhandenen Hauptmetaboliten von Simvastatin umfassen die Betahydroxysäure sowie vier weitere wirksame Metaboliten. Nach oraler Gabe radioaktiv markierten Simvastatins an Probanden wurden innerhalb von 96 Stunden 13 % der Radioaktivität im Urin und 60 % in den Fäzes wiedergefunden. Letztere Menge steht sowohl für resorbierte Anteile, die über die Galle ausgeschieden werden, als auch für nicht resorbierte Substanz. Nach intravenöser Injektion des Betahydroxysäure-Metaboliten betrug seine Halbwertszeit ca. 1,9 Stunden; nur durchschnittlich 0,3 % der i.v. Dosis wurden im Urin als Inhibitoren ausgeschieden.

Simvastatinsäure wird durch den Transporter OATP1B1 aktiv in die Hepatozyten aufgenommen.

Simvastatin ist ein Substrat des BCRP-Efflux-Transporters.

### Besondere Patientengruppen

#### *SLCO1B1-Polymorphismus*

Träger des c.521T>C-Allels des SLCO1B1-Gens haben eine niedrigere OATP1B1-Aktivität. Die durchschnittliche Bioverfügbarkeit (AUC) des wichtigsten aktiven Metaboliten, Simvastatinsäure, beträgt 120 % bei heterozygoten Trägern (CT) des C-Allels und 221 % bei homozygoten Trägern

(CC), bezogen auf die von Patienten mit dem häufigsten Genotyp (TT). Das C-Allel hat eine Häufigkeit von 18 % in der europäischen Bevölkerung. Bei Patienten mit SLCO1B1-Polymorphismus besteht ein Risiko für eine verstärkte Exposition von Simvastatinsäure, welche zu einem erhöhten Rhabdomyolyserisiko führen kann (siehe Abschnitt 4.4).

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf konventionellen Tierstudien zu Pharmakodynamik, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und Kanzerogenität lassen sich keine Risiken für den Patienten ableiten, die nicht aufgrund des pharmakologischen Mechanismus zu erwarten wären. In den höchsten von Ratte und Kaninchen vertragenen Dosen rief Simvastatin keine fetalen Missbildungen hervor und hatte keine Auswirkungen auf Fertilität, Fortpflanzung oder neonatale Entwicklung.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern

Butylhydroxyanisol (E 320)  
Ascorbinsäure (E 300)  
Citronensäure-Monohydrat (E 330)  
mikrokristalline Cellulose (E 460)  
vorverkleisterte Stärke  
Magnesiumstearat (E 572)  
Lactose-Monohydrat

#### Tablettenüberzug

Hypromellose (E 464)  
Hyprolose (E 463)  
Titandioxid (E 171)  
Talkum (E 553b)  
Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172) (in ZOCOR 10 mg Filmtabletten und ZOCOR 20 mg Filmtabletten)  
Eisen(III)-oxid (E 172) (in ZOCOR 10 mg Filmtabletten, ZOCOR 20 mg Filmtabletten und ZOCOR FORTE 40 mg Filmtabletten)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Keine besonderen Anforderungen an die Lagerung.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

#### ZOCOR 10 mg Filmtabletten

Packungen zu 100 Filmtabletten.

#### ZOCOR 20 mg Filmtabletten

Packungen zu 30, 50 oder 100 Filmtabletten.

#### ZOCOR FORTE 40 mg Filmtabletten

Packungen zu 30, 50 oder 100 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Organon Healthcare GmbH  
Neuturmstr. 5  
80331 München

Tel.: 0800 3384 726

Fax: 0800 3384 726-0

E-Mail: [infocenter.germany@organon.com](mailto:infocenter.germany@organon.com)

## **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

ZOCOR 10 mg Filmtabletten:	35406.01.00
ZOCOR 20 mg Filmtabletten:	35406.02.00
ZOCOR FORTE 40 mg Filmtabletten:	35406.03.00

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 13. März 1997

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 10. März 2009

## **10. STAND DER INFORMATION**

Februar 2021

## **ETIKETTIERUNG**



## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ZOCOR® 10 mg Filmtabletten  
Simvastatin

### 2. WIRKSTOFF

1 Filmtablette enthält 10 mg Simvastatin

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

50 Filmtabletten  
100 Filmtabletten  
300 (10x30) Filmtabletten

### 5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.  
Packungsbeilage beachten.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Organon Healthcare GmbH, Neuturmstr. 5, 80331 München

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

Zul.-Nr. 35406.01.00

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

ZOCOR 10 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTER**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

ZOCOR® 10 mg Filmtabletten

Simvastatin

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Organon Healthcare

**3. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

ZOCOR® 20 mg Filmtabletten  
Simvastatin

**2. WIRKSTOFF**

1 Filmtablette enthält 20 mg Simvastatin

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

30 Filmtabletten  
50 Filmtabletten  
100 Filmtabletten  
300 (10x30) Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen.  
Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Organon Healthcare GmbH, Neuturmstr. 5, 80331 München

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

Zul.-Nr. 35406.02.00

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

ZOCOR 20 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTER**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

ZOCOR® 20 mg Filmtabletten

Simvastatin

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Organon Healthcare

**3. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ZOCOR® FORTE 40 mg Filmtabletten  
Simvastatin

### 2. WIRKSTOFF

1 Filmtablette enthält 40 mg Simvastatin

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Filmtabletten  
50 Filmtabletten  
100 Filmtabletten  
300 (10x30) Filmtabletten

### 5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.  
Packungsbeilage beachten.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Organon Healthcare GmbH, Neuturmstr. 5, 80331 München

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

Zul.-Nr. 35406.03.00

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

ZOCOR FORTE 40 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:



**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTER**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

ZOCOR® FORTE 40 mg Filmtabletten

Simvastatin

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Organon Healthcare

**3. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. WEITERE ANGABEN**

**PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### ZOCOR® 10 mg Filmtabletten ZOCOR® 20 mg Filmtabletten ZOCOR® FORTE 40 mg Filmtabletten Simvastatin

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist ZOCOR und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von ZOCOR beachten?
3. Wie ist ZOCOR einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist ZOCOR aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist ZOCOR und wofür wird es angewendet?

ZOCOR ist ein Arzneimittel zur Senkung erhöhter Cholesterinwerte.

ZOCOR enthält den Wirkstoff Simvastatin. ZOCOR senkt das Gesamtcholesterin, die Werte von „schlechtem“ LDL-Cholesterin und weiteren Fetten, den sog. Triglyzeriden, im Blut. Außerdem erhöht ZOCOR die Werte von „gutem“ HDL-Cholesterin. ZOCOR gehört zu der Klasse der als „Statine“ bezeichneten Arzneimittel, welche die körpereigene Cholesterinproduktion in der Leber hemmen.

Cholesterin ist eine von verschiedenen Fettarten im Blut. Ihr Gesamtcholesterin besteht hauptsächlich aus LDL- und HDL-Cholesterin.

LDL-Cholesterin wird häufig als „schlechtes“ Cholesterin bezeichnet, da es sich in den Gefäßwänden von Adern (Arterien) ansammeln kann und dort Beläge (sogenannte Plaques) bildet. Diese Plaques können letztendlich zu einer Verengung der Arterien führen. Diese Verengung kann zu einer Durchblutungsstörung bis hin zum Gefäßverschluss von lebenswichtigen Organen wie Herz oder Gehirn führen. Ein Gefäßverschluss kann einen Herzinfarkt oder Schlaganfall auslösen.

HDL-Cholesterin wird häufig als „gutes“ Cholesterin bezeichnet, da es dazu beiträgt, dass sich „schlechtes“ Cholesterin nicht in den Arterien ansammeln kann, und Herzerkrankungen vorbeugt.

Triglyzeride sind andere Blutfette, die ebenfalls Ihr Risiko für Herzerkrankungen erhöhen können.

Sie sollten Ihre cholesterinsenkende Diät während der Behandlung fortsetzen.

#### ► ZOCOR wird zusätzlich zu einer cholesterinsenkenden Diät angewendet, wenn Sie

- erhöhte Cholesterinwerte im Blut (*primäre Hypercholesterinämie*) oder erhöhte Fettwerte im Blut (*gemischte Hyperlipidämie*) haben.

- eine Erbkrankheit (*homozygote familiäre Hypercholesterinämie*) haben, welche zu erhöhten Cholesterinwerten im Blut führt. Sie erhalten evtl. weitere Behandlungen.
- eine Herz-Kreislauf-Erkrankung (*KHK – koronare Herzkrankheit*) oder ein hohes Risiko für eine Herz-Kreislauf-Erkrankung haben (weil Sie zuckerkrank sind, schon einmal einen Schlaganfall hatten oder eine andere Gefäßkrankheit haben). ZOCOR kann lebensverlängernd wirken, indem es das Risiko für Herz-Kreislauf-Komplikationen vermindert, ungeachtet der Höhe Ihrer Cholesterinwerte im Blut.

Meistens spürt man keine unmittelbaren Auswirkungen hoher Cholesterinwerte. Ihr Arzt kann die Cholesterinwerte mit einem einfachen Bluttest messen. Gehen Sie regelmäßig zum Arzt, behalten Sie Ihre Cholesterinwerte im Auge und besprechen Sie die Behandlungsziele mit Ihrem Arzt.

## 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von ZOCOR beachten?

### ► ZOCOR darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch oder überempfindlich gegen den Wirkstoff Simvastatin oder einen der in Abschnitt 6 (*Inhalt der Packung und weitere Informationen*) genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- wenn Sie gegenwärtig an einer Lebererkrankung leiden
- wenn Sie schwanger sind oder stillen
- wenn Sie eines oder mehrere der folgenden Arzneimittel zeitgleich mit ZOCOR einnehmen:
  - Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen mit den Wirkstoffen Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol oder Voriconazol
  - Antibiotika zur Behandlung von Infektionen mit den Wirkstoffen Erythromycin, Clarithromycin oder Telithromycin
  - Arzneimittel zur Behandlung der Immunschwäche AIDS aus der Wirkstoffklasse der HIV-Protease-Hemmer mit Wirkstoffen wie z. B. Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir und Saquinavir
  - Arzneimittel zur Behandlung von Hepatitis-C-Virusinfektionen mit den Wirkstoffen Boceprevir oder Telaprevir
  - Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen mit dem Wirkstoff Nefazodon
  - Arzneimittel, die den Wirkstoff Cobicistat enthalten
  - Arzneimittel zur Senkung von Cholesterin mit dem Wirkstoff Gemfibrozil
  - Arzneimittel zur Unterdrückung des Immunsystems (*Immunsuppressiva*) mit dem Wirkstoff Ciclosporin, welche oft nach Organverpflanzungen (*Organtransplantationen*) eingesetzt werden
  - Arzneimittel zur Behandlung von Wucherungen der Gebärmutter Schleimhaut außerhalb der Gebärmutter (*Endometriose*) mit dem Wirkstoff Danazol (ein synthetisches Hormon)
- wenn Sie Arzneimittel zur Behandlung von bakteriellen Infektionen mit dem Wirkstoff Fusidinsäure einnehmen oder in den letzten 7 Tagen eingenommen haben oder Ihnen solche Arzneimittel als Injektion gegeben wurden. Die Kombination von Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Fusidinsäure und ZOCOR kann zu schweren Muskelproblemen führen (Zerfall von Muskelzellen [*Rhabdomyolyse*]).

Nehmen Sie nicht mehr als 40 mg ZOCOR ein, wenn Sie Arzneimittel mit dem Wirkstoff Lomitapid (zur Behandlung einer schweren und seltenen erblich bedingten Cholesterinstoffwechselerkrankung) einnehmen.

Fragen Sie Ihren Arzt, wenn Sie sich nicht sicher sind, ob eines Ihrer Arzneimittel zu dieser Liste gehört.

### ► Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Informieren Sie Ihren Arzt:

- über alle Ihre gesundheitlichen Probleme und über Allergien.
- wenn Sie in erheblichem Maße Alkohol zu sich nehmen.
- wenn Sie eine Lebererkrankung in Ihrer Krankengeschichte haben. ZOCOR ist möglicherweise nicht für Sie geeignet.
- wenn Ihnen eine Operation bevorsteht, denn es kann erforderlich sein, die Behandlung mit ZOCOR zeitweise zu unterbrechen.
- wenn Sie asiatischer Abstammung sind, da für Sie eine andere Dosis geeignet sein könnte.

Ihr Arzt sollte Ihre Blutwerte vor Beginn der Behandlung untersuchen, aber auch während Sie ZOCOR einnehmen, um Ihre Leberfunktion zu überprüfen, sofern Sie Anzeichen von Leberproblemen haben. Ihr Arzt wird eventuell Ihre Blutwerte auch während der Behandlung bestimmen, um Ihre Leberfunktion weiterhin zu überwachen.

Während der Behandlung mit ZOCOR wird Ihr Arzt Sie engmaschig überwachen, wenn Sie eine Blutzuckererkrankung (*Diabetes mellitus*) haben oder das Risiko besteht, dass Sie eine Blutzuckererkrankung entwickeln. Das Risiko, eine Blutzuckererkrankung zu entwickeln, besteht, wenn Sie erhöhte Blutzucker- und Blutfettwerte haben, übergewichtig sind und einen hohen Blutdruck haben.

Sprechen Sie vor der Behandlung mit ZOCOR mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie an schwerwiegenden Atemproblemen leiden.

**Wenn Sie unklare Muskelschmerzen, Empfindlichkeit oder Schwäche der Muskulatur bemerken, wenden Sie sich bitte unverzüglich an Ihren Arzt. Dies ist erforderlich, da Erkrankungen der Muskulatur in seltenen Fällen schwerwiegend sein können, was bis zu einem Zerfall von Skelettmuskelzellen mit nachfolgendem Nierenversagen führen kann; dabei kam es auch sehr selten zu Todesfällen.**

Das Risiko für einen Zerfall von Skelettmuskelzellen erhöht sich mit steigender Dosis von ZOCOR, insbesondere bei der 80-mg-Dosierung. Darüber hinaus besteht dieses erhöhte Risiko bei Patienten:

- die in erheblichem Maße Alkohol zu sich nehmen
- mit Nierenfunktionsstörungen
- mit Schilddrüsenerkrankungen
- ab 65 Jahren
- weiblichen Geschlechts
- die bereits einmal eine Muskelerkrankung unter Behandlung mit cholesterinsenkenden Arzneimitteln, die man als Statine bezeichnet, oder unter Fibraten hatten
- mit einer erblichen Muskelerkrankung oder mit einer erblichen Muskelerkrankung in der Familie.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn eine oder mehrere der genannten Erkrankungen bzw. Umstände auf Sie zutreffen.

Informieren Sie ebenfalls Ihren Arzt oder Apotheker, wenn bei Ihnen anhaltende Muskelschwäche auftritt. Zur Diagnose und Behandlung dieses Zustands sind möglicherweise weitere Untersuchungen und Arzneimittel notwendig.

### ► **Kinder und Jugendliche**

Die Sicherheit und Wirksamkeit von ZOCOR wurden bei 10- bis 17-jährigen Jungen sowie bei Mädchen untersucht, deren erste Regelblutung (*Menstruation*) mindestens 1 Jahr zurücklag (*siehe Abschnitt 3. Wie ist ZOCOR einzunehmen?*). ZOCOR wurde nicht bei Kindern unter 10 Jahren untersucht. Weitere Auskünfte hierzu erteilt Ihnen Ihr Arzt.

## ► Einnahme von ZOCOR zusammen mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eines oder mehrere der folgenden Arzneimittel einnehmen oder anwenden, kürzlich eingenommen oder angewendet haben oder beabsichtigen einzunehmen oder anzuwenden, denn die Einnahme von ZOCOR mit diesen Arzneimitteln kann das Risiko für Erkrankungen der Muskulatur erhöhen (einige dieser Arzneimittel wurden bereits oben unter ZOCOR *darf nicht eingenommen werden* aufgezählt).

- **Sofern Sie Arzneimittel mit dem Wirkstoff Fusidinsäure zur Behandlung einer bakteriellen Infektion einnehmen müssen, müssen Sie die Einnahme von ZOCOR vorübergehend beenden. Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, wann Sie die Einnahme von ZOCOR gefahrlos wieder fortsetzen können. Die Einnahme von ZOCOR zusammen mit Fusidinsäure kann in seltenen Fällen zu Muskelschwäche, Muskelempfindlichkeit oder Muskelschmerzen führen (mögliche Anzeichen für einen Zerfall von Muskelzellen [Rhabdomyolyse]). Weitere Informationen zu Rhabdomyolyse siehe in Abschnitt 4.**
- Arzneimittel zur Unterdrückung des Immunsystems (*Immunsuppressiva*) mit dem Wirkstoff Ciclosporin, welche oft nach Organverpflanzungen (*Organtransplantationen*) eingesetzt werden
- Arzneimittel zur Behandlung von Wucherungen der Gebärmutter Schleimhaut außerhalb der Gebärmutter (*Endometriose*) mit dem Wirkstoff Danazol (ein synthetisches Hormon)
- Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen mit Wirkstoffen wie Itraconazol, Ketoconazol, Fluconazol, Posaconazol oder Voriconazol
- Arzneimittel zur Senkung von Cholesterin mit Wirkstoffen aus der Klasse der Fibrate wie Gemfibrozil und Bezafibrat
- Arzneimittel zur Behandlung von bakteriellen Infektionen mit den Wirkstoffen Erythromycin, Clarithromycin oder Telithromycin
- Arzneimittel zur Behandlung der Immunschwäche AIDS aus der Wirkstoffklasse der HIV-Protease-Hemmer mit Wirkstoffen wie z. B. Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir und Saquinavir
- Antivirale Arzneimittel zur Behandlung von Hepatitis-C-Virusinfektionen mit Wirkstoffen wie Boceprevir, Telaprevir, Elbasvir oder Grazoprevir
- Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen mit dem Wirkstoff Nefazodon
- Arzneimittel mit dem Wirkstoff Cobicistat
- Arzneimittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen mit dem Wirkstoff Amiodaron
- Arzneimittel zur Behandlung von Bluthochdruck, Schmerzen im Brustkorb bei Herzkrankheit oder von anderen Herzerkrankungen mit den Wirkstoffen Verapamil, Diltiazem oder Amlodipin
- Arzneimittel zur Behandlung einer schweren und seltenen, erblich bedingten Cholesterinstoffwechselerkrankung mit dem Wirkstoff Lomitapid
- Arzneimittel zur Behandlung von komplizierten Haut- und Hautstrukturinfektionen, sowie Bakteriämie mit dem Wirkstoff Daptomycin. Es ist möglich, dass Nebenwirkungen, welche die Muskeln betreffen, häufiger auftreten können, wenn ein solches Arzneimittel während der Behandlung mit Simvastatin (z. B. ZOCOR) angewendet wird. Ihr Arzt kann entscheiden, dass Sie die Einnahme von ZOCOR für eine Weile aussetzen
- Arzneimittel zur Behandlung von Gicht mit dem Wirkstoff Colchicin
- Arzneimittel zur Hemmung der Thrombozytenaggregation mit dem Wirkstoff Ticagrelor.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, die nicht in der Aufzählung genannt sind, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt insbesondere, wenn Sie eines oder mehrere der folgenden Arzneimittel einnehmen oder anwenden:

- Arzneimittel zur Hemmung der Blutgerinnung mit Wirkstoffen wie Warfarin, Phenprocoumon oder Acenocoumarol (*Antikoagulantien*)
- ein weiteres Arzneimittel zur Senkung von Cholesterin aus der Gruppe der Fibrate mit dem Wirkstoff Fenofibrat
- ein weiteres Arzneimittel zur Senkung von Cholesterin mit dem Wirkstoff Niacin
- Arzneimittel zur Behandlung von Tuberkulose mit dem Wirkstoff Rifampicin.

Teilen Sie ebenfalls Ihren behandelnden Ärzten bei der Verschreibung eines neuen Arzneimittels mit, dass Sie ZOCOR einnehmen.

► **Einnahme von ZOCOR zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Grapefruitsaft enthält einen oder mehrere Bestandteile, welche die Verstoffwechslung einiger Arzneimittel einschließlich ZOCOR verändern. Sie sollten den Genuss von Grapefruitsaft vermeiden.

► **Schwangerschaft und Stillzeit**

Sie dürfen ZOCOR nicht einnehmen, wenn Sie schwanger sind, eine Schwangerschaft planen oder vermuten, schwanger zu sein. Wenn Sie während der Behandlung mit ZOCOR schwanger werden, unterbrechen Sie die Behandlung sofort und teilen Sie dies Ihrem Arzt mit.

Sie dürfen ZOCOR nicht einnehmen, wenn Sie stillen, da nicht bekannt ist, ob das Arzneimittel in die Muttermilch übergeht.

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

► **Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

Es wird nicht erwartet, dass ZOCOR die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass manchen Personen nach der Einnahme von ZOCOR schwindlig wird. In diesen Fällen sollten Sie erst dann wieder ein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen, wenn Sie sich wieder besser fühlen.

► **ZOCOR enthält Milchzucker (*Lactose*)**

ZOCOR enthält Milchzucker (*Lactose*). Wenn Sie bestimmte Zuckerarten nicht vertragen, wenden Sie sich vor der Einnahme dieses Arzneimittels an Ihren Arzt.

### **3. Wie ist ZOCOR einzunehmen?**

Ihr Arzt wird Ihnen die für Sie geeignete Tablettenstärke entsprechend Ihrer Erkrankung, Ihrer bisherigen Behandlung und Ihrer individuellen Risikofaktoren verordnen.

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Während der Behandlung mit ZOCOR sollten Sie eine geeignete cholesterinsenkende Diät einhalten.

Dosierung:

Die empfohlene Dosis beträgt 5 mg Simvastatin oder 10 mg Simvastatin oder 20 mg Simvastatin oder 40 mg Simvastatin oder 80 mg Simvastatin zur einmal täglichen Einnahme.

Erwachsene:

Die übliche Dosis beträgt zu Beginn der Behandlung entweder 10 mg Simvastatin pro Tag oder 20 mg Simvastatin pro Tag oder in einigen Fällen auch 40 mg Simvastatin pro Tag. Ihr Arzt kann die Dosis nach mindestens 4 Wochen bis auf eine Höchstdosis von 80 mg Simvastatin pro Tag erhöhen.

**Nehmen Sie nicht mehr als 80 mg Simvastatin pro Tag ein.**

Ihr Arzt kann auch niedrigere Dosierungen verordnen, insbesondere wenn Sie bestimmte Arzneimittel der oben angeführten Liste (*siehe Abschnitt 2. Einnahme von ZOCOR zusammen mit anderen Arzneimitteln*) einnehmen oder wenn Sie an bestimmten Erkrankungen der Nieren leiden.

Die Dosis von 80 mg Simvastatin wird nur für erwachsene Patienten mit stark erhöhten Cholesterinwerten und hohem Risiko für Komplikationen im Zusammenhang mit einer Herzerkrankung empfohlen, die ihre Cholesterin-Zielwerte mit einer niedrigeren Dosis nicht erreicht haben.

#### Kinder und Jugendliche:

Die übliche empfohlene Dosis für Kinder (10 – 17 Jahre) beträgt zu Beginn der Behandlung 10 mg Simvastatin pro Tag als Einzeldosis am Abend. Die empfohlene Höchstdosis beträgt 40 mg Simvastatin pro Tag.

#### Art der Einnahme:

Nehmen Sie die Tablette mit einem Glas Wasser am Abend ein (da die körpereigene Cholesterinproduktion in der Leber hauptsächlich in der Nacht stattfindet). Die Einnahme kann unabhängig von der Nahrungsaufnahme erfolgen.

Nehmen Sie ZOCOR so lange wie vom Arzt verordnet ein.

Wenn Ihnen Ihr Arzt ZOCOR zur Einnahme mit einem weiteren Cholesterinsenker mit dem Wirkstoff Colestyramin oder mit anderen Arzneimitteln, die Anionenaustauscher enthalten, verordnet hat, nehmen Sie ZOCOR mindestens 2 Stunden vor oder mindestens 4 Stunden nach dem Anionenaustauscher ein.

#### ▶ **Wenn Sie eine größere Menge von ZOCOR eingenommen haben, als Sie sollten**

- Wenden Sie sich an einen Arzt oder Apotheker.

#### ▶ **Wenn Sie die Einnahme von ZOCOR vergessen haben**

- Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben, sondern setzen Sie die Behandlung am nächsten Tag zur gewohnten Zeit mit der Einnahme der verordneten Dosis fort.

#### ▶ **Wenn Sie die Einnahme von ZOCOR abbrechen**

- Besprechen Sie das weitere Vorgehen mit Ihrem Arzt oder Apotheker, denn Ihre Cholesterinwerte können wieder ansteigen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

- Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)
- Sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

**Wenn eine der unten genannten schwerwiegenden Nebenwirkungen auftritt, nehmen Sie dieses Arzneimittel nicht weiter ein, sondern wenden Sie sich umgehend an einen Arzt oder begeben Sie sich in die Notaufnahme des nächstgelegenen Krankenhauses.**

<b>Folgende schwerwiegende Nebenwirkungen wurden selten berichtet:</b>
--



- Erkrankung der Muskulatur mit Schmerzen, Empfindlichkeit, Schwäche oder Muskelkrämpfen. Erkrankungen der Muskulatur können in seltenen Fällen schwerwiegend sein, was bis zu einem Zerfall von Skelettmuskelzellen mit nachfolgendem Nierenversagen führen kann; dabei kam es auch sehr selten zu Todesfällen.
- Überempfindlichkeits- (*allergische*) Reaktionen mit:
  - Schwellungen von Gesicht, Zunge und Rachen, die Probleme beim Atmen oder Schlucken verursachen können (*Angioödem*)
  - schweren Muskelschmerzen, gewöhnlich in den Schultern und im Beckenbereich
  - Ausschlag mit Schwäche der Gliedmaßen und der Nackenmuskulatur
  - Gelenkschmerzen oder -entzündung (*Polymyalgia rheumatica*)
  - Entzündung der Blutgefäße (*Vaskulitis*)
  - ungewöhnlichen blauen Flecken, Ausschlägen und Schwellungen der Haut (*Dermatomyositis*), Hautausschlag mit juckenden Quaddeln (Nesselsucht), Lichtempfindlichkeit der Haut, Fieber, Hitzewallung
  - Atemnot (*Dyspnoe*) und Unwohlsein
  - Krankheitsbild mit Hautausschlag, Gelenkerkrankungen und Veränderungen des Blutbildes (*Lupus-ähnliches Krankheitsbild*)
- Leberentzündung oder Gelbsucht mit den folgenden Beschwerden: Gelbfärbung von Haut und Augen, Juckreiz, dunkler Urin oder heller Stuhl, Müdigkeits- oder Schwächegefühl, Appetitlosigkeit, Leberversagen (sehr selten)
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse, oft in Verbindung mit starken Bauchschmerzen

**Folgende schwerwiegende Nebenwirkungen wurden sehr selten berichtet:**

- Eine schwere allergische Reaktion, die Probleme beim Atmen oder Schwindel verursacht (*Anaphylaxie*)
- Hautausschlag oder Bildung von Geschwüren im Mund (*lichenoide Arzneimittelexantheme*)
- Muskelriss
- Gynäkomastie (Brustvergrößerung bei Männern)

**Folgende Nebenwirkungen wurden ebenfalls selten berichtet:**

- erniedrigte Anzahl der roten Blutkörperchen (Blutarmut oder *Anämie*)
- taubes Gefühl oder Schwäche in den Armen und Beinen
- Kopfschmerzen, Missempfindungen, Schwindel
- Verschwommenes Sehen und eingeschränktes Sehvermögen
- Verdauungsstörungen (Bauchschmerzen, Verstopfung, Blähungen, Verdauungsbeschwerden, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen)
- Hautausschlag, Juckreiz, Haarausfall
- Schwäche
- Schlaflosigkeit (sehr selten)
- Beeinträchtigung des Erinnerungsvermögens (sehr selten), Gedächtnisverlust, Verwirrung

**Die folgenden Nebenwirkungen wurden weiterhin berichtet; ihre Häufigkeit kann jedoch auf Grundlage der vorliegenden Daten nicht bestimmt werden (Häufigkeit nicht bekannt):**

- Erektionsstörung
- Depression
- Entzündung der Lungen, die Atemprobleme, einschließlich lange andauerndem Husten und/oder Kurzatmigkeit oder Fieber, verursacht
- Sehnerkrankung, manchmal bis hin zu einem Sehnenriss

**Mögliche Nebenwirkungen, die bei einigen Statinen (Arzneimittel des gleichen Typs) berichtet wurden:**

- Schlafstörungen, einschließlich Alpträume
- Störungen der Sexualfunktion
- Blutzuckererkrankung (*Diabetes mellitus*):  
Das Risiko für die Entwicklung einer Blutzuckererkrankung wird größer, wenn Sie erhöhte Blutzucker- und Blutfettwerte haben, übergewichtig sind und einen hohen Blutdruck haben. Ihr Arzt wird Sie während der Behandlung mit ZOCOR überwachen.
- Muskelschmerzen, Muskelempfindlichkeit (z. B. Druckschmerz) oder anhaltende Muskelschwäche, mit Beschwerden, die auch nach Absetzen von ZOCOR nicht abklingen (Häufigkeit nicht bekannt).

*Laborwerte:*

Es wurden Erhöhungen einiger Leberwerte und erhöhte Werte eines Muskelenzyms (*Kreatinphosphokinase*) festgestellt.

► **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

**5. Wie ist ZOCOR aufzubewahren?**

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Dieses finden Sie unter der Angabe „Verwendbar bis:“ auf dem Umkarton/dem Behältnis. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Entsorgen Sie Arzneimittel niemals über das Abwasser (z. B. nicht über die Toilette oder das Waschbecken). Fragen Sie in Ihrer Apotheke, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei. Weitere Informationen finden sie unter [www.bfarm.de/arsneimittelentsorgung](http://www.bfarm.de/arsneimittelentsorgung).

**6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

► **Was ZOCOR enthält**

- Der Wirkstoff ist: Simvastatin.
  - Eine ZOCOR 10 mg Filmpille enthält 10 mg Simvastatin.
  - Eine ZOCOR 20 mg Filmpille enthält 20 mg Simvastatin.
  - Eine ZOCOR FORTE 40 mg Filmpille enthält 40 mg Simvastatin.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Butylhydroxyanisol (E 320), Ascorbinsäure (E 300), Citronensäure-Monohydrat (E 330), mikrokristalline Cellulose (E 460), vorverkleisterte Stärke, Magnesiumstearat (E 572) und Lactose-Monohydrat. Der Tablettenüberzug enthält Hypromellose (E 464), Hyprollose (E 463), Titandioxid (E 171), Talkum (E 553b).
  - ZOCOR 10 mg Filmpillen enthalten zusätzlich Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172) und Eisen(III)-oxid (E 172).

- ZOCOR 20 mg Filmtabletten enthalten zusätzlich Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172) und Eisen(III)-oxid (E 172).
- ZOCOR FORTE 40 mg Filmtabletten enthalten zusätzlich Eisen(III)-oxid (E 172).

► **Wie ZOCOR aussieht und Inhalt der Packung**

- ZOCOR 10 mg Filmtabletten sind pfirsichfarbene, ovale Filmtabletten mit der Aufschrift „MSD 735“ auf einer Seite und glatt auf der anderen Seite.
- ZOCOR 20 mg Filmtabletten sind bräunliche, ovale Filmtabletten mit der Aufschrift „MSD 740“ auf einer Seite und glatt auf der anderen Seite.
- ZOCOR FORTE 40 mg Filmtabletten sind ziegelrote, ovale Filmtabletten mit der Aufschrift „MSD 749“ auf einer Seite und glatt auf der anderen Seite.

**Packungsgrößen:**

ZOCOR 10 mg Filmtabletten  
100 Filmtabletten

ZOCOR 20 mg Filmtabletten  
50 Filmtabletten  
100 Filmtabletten

ZOCOR FORTE 40 mg Filmtabletten  
30 Filmtabletten  
50 Filmtabletten  
100 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

► **Pharmazeutischer Unternehmer:**

Organon Healthcare GmbH  
Neuturmstr. 5  
80331 München

Tel.: 0800 3384 726  
Fax: 0800 3384 726-0  
E-Mail: [infocenter.germany@organon.com](mailto:infocenter.germany@organon.com)

► **Hersteller:**

**(Hinweis: In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.)**

ZOCOR 10 mg Filmtabletten, ZOCOR 20 mg Filmtabletten:

MERCK SHARP & DOHME LIMITED  
Shotton Lane  
Cramlington  
GB – Northumberland, NE23 3JU  
Vereinigtes Königreich

SP Labo N.V.  
Industriepark 30  
2220 Heist-op-den-Berg  
Belgien

ZOCOR FORTE 40 mg Filmtabletten:

MERCK SHARP & DOHME B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Niederlande

SP Labo N.V.  
Industriepark 30  
2220 Heist-op-den-Berg  
Belgien

**Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedsstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) unter den folgenden Bezeichnungen zugelassen, aber möglicherweise nicht in allen Ländern im Handel:**

**Dieses Arzneimittel ist in** Belgien, Deutschland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Irland, Luxemburg, den Niederlanden, Norwegen, Portugal, Spanien und dem Vereinigten Königreich **unter der Bezeichnung ZOCOR**, in Österreich und Schweden **unter der Bezeichnung ZOCORD** und in Italien **unter der Bezeichnung SINVACOR** zugelassen.

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im Februar 2021.**

---

### **Haben Sie weitere Fragen?**

Wenden Sie sich bitte an:

Organon Healthcare GmbH  
Tel.: 0800 3384 726  
Fax: 0800 3384 726-0  
E-Mail: [infocenter.germany@organon.com](mailto:infocenter.germany@organon.com)

### **Weitere Hilfsangebote und Informationsquellen**

In Deutschland gibt es zu vielen gesundheitlichen Problemen Selbsthilfverbände und Patientenorganisationen. Dort finden Gleichbetroffene und Angehörige Informationen, Rat, Austausch und Hilfe im Umgang mit der Erkrankung. Sollten Gruppen oder Organisationen für diese Erkrankung existieren, finden Sie diese im Internet oder im Telefonbuch.

Sie finden diese Packungsbeilage ebenso in Formaten für Blinde und Sehbehinderte im PatientenInfo-Service <http://www.patienteninfo-service.de/>.